



**Universidade de Aveiro** Departamento de Química  
Ano 2012

**Mónica  
Cristina Barão  
Costa Santos**

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**



**Mónica  
Cristina Barão  
Costa Santos**

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Bioquímica, ramo Bioquímica Clínica, realizada sob a orientação científica da Dr.<sup>a</sup> Eugénia Lobo, Médica Especialista em Patologia Clínica, Assistente Hospitalar Graduada no Centro Hospitalar entre o Douro e Vouga (CHEDV), unidade de Santa Maria da Feira e co-orientação do Dr. Bruno Neves, Professor Auxiliar convidado do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

## **O júri**

### **Presidente**

Professor Doutor Rui Vitorino  
Investigador Auxiliar do Departamento de Química da  
Universidade de Aveiro.

### **Arguente**

Professor Doutor Rui Carrapato  
Diretor de Serviço da Pediatria/Neonatologia do Centro  
Hospitalar Entre o Douro e Vouga (CHEDV).

### **Orientador**

Doutora Eugénia Lobo  
Licenciada com a categoria de Assistente Hospitalar Graduada  
de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Entre o Douro e  
Vouga (CHEDV).

### **Co-orientador**

Professor Doutor Bruno Neves  
Professor Auxiliar convidado do Departamento de Química da  
Universidade de Aveiro.

*“Não é o mais forte que sobrevive, nem o mais inteligente,  
mas o que melhor se adapta às mudanças”*

(Charles Darwin)

## **Agradecimentos**

Pretendo aqui deixar uma palavra de sentida gratidão e inextinguível apreço a todos aqueles que, de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

O desenvolvimento deste trabalho, fica-se a dever á prestimosa colaboração da Dra. Ana Cristina Silva, Diretora do Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar entre o Douro e Vouga (CHEDV) pela disponibilização de recursos materiais e humanos.

À Dra. Eugénia Lobo, Médica Especialista em Patologia Clínica, Assistente Hospitalar Graduada, minha orientadora, pelos ensinamentos transmitidos, pelo incentivo, disponibilidade e orientação que me prestou ao longo da tese.

Ao Professor Doutor Bruno Neves, Professor Auxiliar convidado do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, meu co-orientador pela prestabilidade, orientação, pronta resposta e simpatia.

Aos meus queridos pais, pelo apoio recebido desde sempre, valorizando as minhas conquistas e estimulando a progressão através do esforço, dedicação e estudo.

A todos os colegas, pela experiência e profissionalismo demonstrados no dia-a-dia e que muito contribuíram para enriquecer o trabalho aqui apresentado.

A todos, sem exceção, o meu MUITO OBRIGADO.

**Palavras-chave:**

Sépsis, Recém-nascido (RN), Marcadores Biológicos, Procalcitonina (PCT), Proteína C-reativa (PCR).

**Resumo:**

Apesar de uma significativa diminuição nas últimas décadas, os processos infecciosos mantêm-se como uma das principais causas de mortalidade/morbilidade neonatal, um fato em parte devido à imaturidade do sistema imunológico do recém-nascido (RN) e ao crescente número de natos prematuros de reduzido peso corporal. O diagnóstico precoce de quadros de sépsis e a apropriada intervenção terapêutica representam deste modo um desafio diário em neonatologia.

Dos diversos marcadores biológicos utilizados no apoio ao diagnóstico de sépsis, as proteínas de fase aguda procalcitonina (PCT) e proteína C-reativa (PCR) têm mostrado considerável utilidade clínica. Devido à sua rápida cinética após estímulo imunológico, são considerados marcadores biológicos precoces de sépsis, permitindo uma resposta em tempo útil inferior ao tempo necessário para a identificação do agente etiológico por exame cultural.

Pretendeu-se com este trabalho reavaliar a utilidade dos marcadores biológicos PCT e PCR no apoio ao diagnóstico de sépsis no RN. Adicionalmente foi também avaliada a possível correlação entre o padrão de variação dos referidos biomarcadores e a etiologia dos agentes infecciosos. O estudo baseou-se na recolha de dados relativos aos parâmetros PCT e PCR em RN com suspeita de sépsis, seguindo-se o seu tratamento e análise estatística. As amostras foram processadas no Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga (CHEDV) dizendo respeito ao intervalo de tempo compreendido entre Janeiro de 2011 e Abril de 2012. Os resultados obtidos corroboram com outros estudos feitos para o mesmo efeito, em que a PCT e a PCR em conjugação com uma cuidadosa avaliação clínica, fornecem uma informação de grande valia no diagnóstico de sépsis no RN. Relativamente aos resultados dos exames culturais pedidos nas primeiras horas de vida dos 84 RN do estudo, 99% foram negativos e 1% foram positivos. Estes resultados sustentam crescentes dúvidas acerca da utilidade/validade dos exames culturais.

**Keywords:**

Sepsis, Newborn, Biological Markers, Procalcitonin (PCT), C-Reactive Protein (CRP).

**Abstract:**

In the last recent decades, the infectious processes have been decreasing significantly; however, they are still one of the leading causes of neonatal mortality / morbidity, in part due to the immaturity of the newborn immune system and to the increasing number of premature births, whose infants are of low birth weight. Early diagnosis of sepsis and the appropriate therapeutic intervention represent, therefore, a daily challenge in neonatology units.

Among all the different biological markers used to support the diagnosis of sepsis, acute phase proteins, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) have shown to be of considerable clinical value. Due to their rapid kinetics after immune stimulation, these molecules are considered early markers of sepsis, as they provide the needed answers earlier than the time usually needed for the identification of the etiologic agents done by culture exam.

The aim of this study was to reassess the utility of the biomarkers PCT and CRP in order to help in the diagnosis of newborn sepsis. Additionally, it was also evaluated the possible correlation between the variation profile of these biomarkers and the etiology of the infectious agents.

The study was based on the data collection of the PCT and CRP parameters in neonates, who were under sepsis suspicion, followed by the treatment and statistical analysis. The samples were processed in the Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga (CHEDV), which comprise the analysed cases from January 2011 till April 2012. The results corroborate other studies done for the same effect, in which the PCT and CRP in conjunction with a careful clinical assessment, provide valuable information in the diagnosis of sepsis in neonates. In what culture test results ordered in the first 84 hours of life of infants in the study is concerned, 99% were negative and 1% was positive. These results support the growing doubts about the usefulness / validity of the cultural tests.

## Índice

Índice de Figuras .....	III
Índice de Tabelas.....	IV
Abreviaturas .....	V
Definições .....	VII
Capítulo I.....	1
1. Introdução .....	1
1.1. Sépsis no recém-nascido (RN) .....	9
1.2. Marcadores biológicos no diagnóstico de sépsis no RN .....	11
1.2.1. Marcadores Hematológicos .....	11
1.2.2. Gasometria Arterial .....	12
1.2.3. Marcadores Microbiológicos.....	13
1.2.3. Marcadores bioquímicos .....	16
1.3. Procalcitonina (PCT).....	21
1.4. Proteína C-reativa (PCR).....	23
1.5. Utilização da PCT e da PCR como marcadores biológicos no diagnóstico de sépsis no RN.....	24
Capítulo II .....	28
1. Justificação do estudo.....	28
2. Hipótese.....	28
3. Objetivos .....	28
4. Material e Métodos.....	29
4.1 Aspetos éticos.....	29
4.2 Amostra do estudo.....	29
4.3 Critérios de inclusão no estudo .....	29
4.4 Tipo de amostra.....	30
4.5 Doseamento da PCT no laboratório .....	30
4.6 Doseamento da PCR em laboratório .....	32
4.7 Análise Estatística .....	33
5. Resultados .....	35
6. Discussão.....	44
7. Conclusão .....	46
8. Bibliografia .....	47



9. Anexos.....	50
----------------	----

## Índice de Figuras

Figura 1: Fluxograma da resposta inflamatória (adaptado de Seely, 2003) .....	3
Figura 2: Relação entre SRIS, sépsis e infeção segundo o consenso ACCP/SCCM de 1992 <sup>[1, 2]</sup> .....	4
Figura 3: Pirâmide de progressão da infeção (adaptado de Reynoso 2001) <sup>[1]</sup> .....	6
Figura 4: Produção hepática de PFA (adaptado de Advance Neonatal Care 2003 W.B.Saunders). 20	
Figura 5: Representação esquemática da sequência de aminoácidos da Procalcitonina (adaptado de Mesnier, M. 2003 <sup>[2]</sup> ).....	21
Figura 6: Representação esquemática da PCR com as suas 5 subunidades ( Pepys e Hirschfield (2003)).....	23
Figura 7: Fluxograma dos critérios de inclusão do estudo. ....	30
Figura 8: Gráfico relativo à distribuição dos 84 RN com suspeita de sépsis, por sexo.....	35
Figura 9: Gráfico relativo à distribuição dos 84 RN de acordo com o diagnóstico efetuado às 24 horas. ....	35
Figura 10: Gráfico que representa a evolução típica do nível sérico da PCT. ....	37
Figura 11: Gráfico “:box plot” com a distribuição dos valores dos PCT, por diagnóstico. ....	38
Figura 12: Gráfico “box plot” representando a distribuição dos valores dos PCR, por diagnóstico. ....	38
Figura 13: Gráfico “box plot” representando a distribuição dos valores dos leucócitos, por diagnóstico. ....	39
Figura 14: Frequência dos 84 exames culturais estudados.....	43

## Índice de Tabelas

Tabela 1: Definições do consenso de ACCP/SCCM em 1992 <sup>[1, 17]</sup> .....	5
Tabela 2: Perspectivas atuais e futuras da sépsis, baseadas no "PIRO" (adaptada Crit Care Med 2003; 31:1250 -1256) <sup>[3, 14]</sup> .....	8
Tabela 3: Propriedades e características das principais citocinas produzidas aquando de um processo infeccioso (adaptado). .....	18
Tabela 4: Caraterísticas da PCT e da PCR como exame complementar de diagnóstico laboratorial (adaptada) .....	27
Tabela 5: Relação entre o resultado da PCT (ng/ml) e o diagnóstico de sépsis (adaptada) <sup>[29, 30]</sup> ....	31
Tabela 6: Amplitude de referência da PCT para RN com um tempo de vida de 0-48 horas <sup>[40]</sup> .....	32
Tabela 7: Frequências de diagnósticos. ....	36
Tabela 8: Medidas de tendência central e de medidas de dispersão, para os 84 RN no tempo 0-24 horas. ....	39
Tabela 9: Medidas de tendência central e de medidas de dispersão, para os 84 RN nas 24 - 48 horas. ....	40
Tabela 10: Medidas de tendência central e de medidas de dispersão, para os 84 RN nas 48 - 72 horas. ....	40
Tabela 11: Medidas de tendência central e de medidas de dispersão para o total das amostras. ....	40
Tabela 12: Concordância com o valor de Kappa. ....	41
Tabela 13: Índice Kappa das 0-24 horas (1.º dia de vida) entre PCT e PCR. ....	42
Tabela 14: Índice Kappa das 24-48 horas (2.º dia de vida) entre PCT e PCR. ....	42
Tabela 15: Índice Kappa das 48-72 horas (3.º dia de vida) entre PCT e PCR. ....	42
Tabela 16: Frequências dos exames culturais. ....	43
Tabela 17: Dados recolhidos do sistema informático "Appolo" .....	50

## **Abreviaturas**

**ACCP/SCCM** – American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine

**AVC** – Acidente Vascular Cerebral

**CID** – Coagulação Intravascular Disseminada

**CHEDV** – Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga

**Da** - Dalton

**DMOS** – Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas

**EAM** – Enfarte agudo do Miocárdio

**HIV** – Vírus da Imunodeficiência Humana

**HLA-DR** – antígenos leucocitários humanos D relacionados.

**IL1  $\beta$**  – Interleucina 1 $\beta$

**IL4** – Interleucina 4

**IL6** – Interleucina 6

**IL8** – Interleucina 8

**IL10** – Interleucina 10

**IFN  $\gamma$**  – Interferão  $\gamma$

**LCR** – Líquido Cefalorraquidiano ou Liquor

**LPS** – Lipopolissacarídeo

**NK** - Células “natural killer”

**PFA**- Proteínas de fase Aguda

**PCT** – Procalcitonina

**PCR** – Proteína C-Reactiva

**RN** – Recém-Nascido

**SAM** – Síndrome de aspiração meconial

**SDRA** – Acute Respiratory Distress Syndrome [síndrome de doença respiratória aguda]

**SN** – Sépsis Nosocomial

**SOFA** – Sequential Organ Failure Assessment [avaliação sequencial da falência orgânica]



**SRIS** – Síndrome Resposta Inflamatória Sistémica

**SN**- Sépsis Nosocomial

**SPSS**- Statistical Package for Social Sciences

**TGF  $\beta$**  – Fator crescimento transformador  $\beta$

**TNF  $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral  $\alpha$

**$\mu\text{g}$**  – Micrograma

## Definições

**Infecção:** resposta inflamatória reaccional à presença de microorganismos ou à invasão do tecido normalmente estéril pelos mesmos.

**Bacteriemia:** presença de bactérias viáveis no sangue.

**Síndrome da Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS):** resposta inflamatória sistémica a uma série de insultos clínicos graves, manifestados por duas ou mais das seguintes condições:

- Temperatura > 38°C ou <36°C
- Frequência cardíaca > 90 batimentos/min
- Frequência respiratória > 20 movimentos/min ou PaCO<sub>2</sub> <32 mmHg
- Leucócitos > 12000 células/mm<sup>3</sup>, ou <4000 células/mm<sup>3</sup>, ou > 10% de formas jovens (bastões).

**Sépsis:** resposta inflamatória sistémica (SRIS) secundária à infeção. O diagnóstico de sépsis requer pelo menos dois critérios de SRIS resultantes de um processo infeccioso.

**Sépsis grave:** sépsis associada à disfunção orgânica, à hipoperfusão ou hipotensão. A perfusão inadequada pode levar a situações de acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental.

**Choque séptico:** quadro de sépsis grave com aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco para compensar a hipoxia. Características clínicas; febre, taquicardia, taquipneia, hipotensão.

**Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas (DMOS):** função orgânica alterada em pacientes agudamente enfermos, nos quais a homeostase não pode ser mantida sem intervenção. Caracterizada por falência renal, hepática e até mesmo cardíaca.

**Hipoxemia:** é a baixa concentração de oxigénio no sangue arterial.

**Hipercapnia:** aumento do dióxido de carbono no sangue arterial, pode ser provocada por uma hipo-ventilação alveolar (exemplo em caso de asfixia).

**Hipocapnia:** Diminuição da concentração de dióxido de carbono (anidrido carbónico) no sangue arterial.

**Citocina:** glicoproteína de baixo peso molecular que atua como mediador na resposta inflamatória (ex: TNF- $\alpha$ , Interleucina-1, Interleucina-6 e Interleucina-8).

**Quimiocinas:** pequenos polipeptídeos (90 a 130 resíduos de aminoácidos) que fazem parte de um subgrupo de citocinas tendo como principal função a ação quimiotática.

**Medidas de tendência central:** forma de estatística descritiva que permite realçar as características de um conjunto de dados em termos de “valores mais típicos”. São 3:

- **Média aritmética** - é a média de um conjunto de dados;
- **Mediana** - é a observação central de um conjunto de dados, existindo tantos resultados abaixo como acima dela;
- **Moda** - a observação que ocorre com mais frequência num conjunto de dados.

**Medidas de dispersão:** ramo da estatística descritiva que descreve um conjunto de dados, em termos da variabilidade dos resultados, de particular importância para o terapeuta clínico. São as seguintes:

- **Amplitude:** é a distância entre a observação mínima e máxima de um conjunto de dados
- **Desvio:** fornece a informação acerca da extensão com que cada observação se desvia da média, sendo calculado através da subtração da média a cada observação;
- **Variância:** é a média dos quadrados dos desvios das observações em relação à média. É calculada elevando ao quadrado cada desvio, após o que se soma os resultados e se divide o total pelo número de resultados ou de parcelas que adicionou;
- **Desvio Padrão (DP):** é a quantidade média do desvio, correspondendo à raiz quadrada do resultado da variância.

## Capítulo I

### 1. Introdução

O conceito de sépsis foi durante largas décadas de contornos bastante imprecisos, sendo a atual definição a adotada fruto de um consenso entre clínicos e investigadores. Etimologicamente a palavra tem origem no Grego antigo designando um processo que causa “putrefacção”<sup>[1, 2]</sup>. Em termos clínicos a definição mais consensual é a que define sépsis como sendo a resposta inflamatória sistémica (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica - SRIS) do hospedeiro a um microorganismo patogénico ou às suas toxinas (endotoxinas)<sup>[3]</sup>. Desta resposta do organismo à infeção resultam danos nos seus próprios órgãos e tecidos que em situações mais graves podem originar uma condição designada de choque séptico<sup>[3]</sup>. Esta condição clínica caracteriza-se pela falência de diversos órgãos (Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas - DMOS), com especial incidência a nível cardiovascular e quando não diagnosticada e tratada em tempo útil apresenta elevados índices de letalidade<sup>[1, 3, 4]</sup>.

Apesar dos enormes avanços registados nas áreas da medicina e prestação de cuidados de saúde (campanhas de vacinação, melhorias nos cuidados intensivos e recurso a antibioterapia), a sépsis continua a ser a principal causa de morte por infeção a nível mundial<sup>[3, 5]</sup>. Dados relativos à realidade nacional indicam que 22% dos internamentos em unidades de cuidados intensivos são devidos a sépsis adquirida na comunidade<sup>[6]</sup>. Estes casos originam uma mortalidade hospitalar global de 38%, ou seja quase três vezes superior à mortalidade dos casos de Acidente Vascular Cerebral (AVC) internados no ano de 2007<sup>[5]</sup>. A mortalidade das formas mais graves de sépsis, nomeadamente do choque séptico atinge 51%<sup>[6]</sup>. Dados recentes, relativos à Europa e aos Estados Unidos da América (EUA), indicam que a sépsis representa um grave problema de saúde pública pois regista aumenta de cerca de 1,5% ao ano, quando comparado com o AVC e ao enfarte agudo do miocárdio (EAM)<sup>[5, 7]</sup>. Este aumento de incidência prende-se fundamentalmente com o envelhecimento da população, na maior longevidade de doentes crónicos, na crescente existência de imunossupressão por doença ou por iatrogenia e com o maior recurso a





técnicas invasivas<sup>[5]</sup>. A gravidade dos casos de sépsis parece estar também a aumentar, sendo maior o número de doentes com falência orgânica associada à sépsis<sup>[5]</sup>. Em situação de sépsis, existe um conjunto de procedimentos quando realizados numa fase precoce da doença reduzem a morbilidade e mortalidade<sup>[3, 5]</sup>. Estes procedimentos incluem a identificação e estratificação rápidas de doentes, a utilização de antibioterapia adequada e de estratégias de ressuscitação hemodinâmica guiada por objetivos<sup>[5]</sup>. A implementação de um protocolo terapêutico de sépsis permite não só diminuir a mortalidade, mas também uma redução substancial dos encargos para as instituições de saúde, podendo um internamento devido a sépsis representar 25% a 32% dos custos totais de uma unidade de cuidados intensivos<sup>[1, 3]</sup>. A implementação de protocolos terapêuticos, representa um potencial para a melhoria da utilização dos recursos existentes, com contenção simultânea dos custos<sup>[5]</sup>.

Com base no fluxograma da resposta inflamatória (figura 1), o processo infeccioso inicia-se com a transposição pelo microorganismo das barreiras físicas (pele e mucosas) e químicas (muco, saliva, suco gástrico) do organismo, desencadeando numa primeira fase uma resposta imunológica inespecífica<sup>[8]</sup>. Esta resposta caracteriza-se inicialmente pela ativação de células de imunidade inata como os neutrófilos e macrófagos, que fazem o reconhecimento de padrões moleculares do agente patogénico, da lesão tecidular decorrente da infeção, e desencadeiam a produção de inúmeros mediadores bioquímicos inflamatórios como citocinas e quimiocinas<sup>[8, 9]</sup>. Estes mediadores potenciam a resposta inflamatória, “recrutando” para o local da infeção mais células fagocíticas que vêm a sua passagem para os tecidos facilitada pelo aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular<sup>[8, 10]</sup>. Estes eventos facilitam deste modo no local da lesão isolar, fagocitar e destruir o agente invasor com consequente reparação do tecido. Em caso de persistência da infeção, há uma constante ativação dos mediadores bioquímicos.

Quando a resposta inflamatória ocorre apenas numa região do organismo diz-se local, sendo caracterizada por edema, rubor, calor, dor e perda de função do tecido<sup>[11]</sup>. Por outro lado se o processo inflamatório não for controlado, os mediadores libertados poderão atingir a corrente sanguínea exercendo os seus efeitos em diversos órgãos e tecidos por

todo o organismo, dando origem a uma resposta inflamatória sistémica (SRIS).

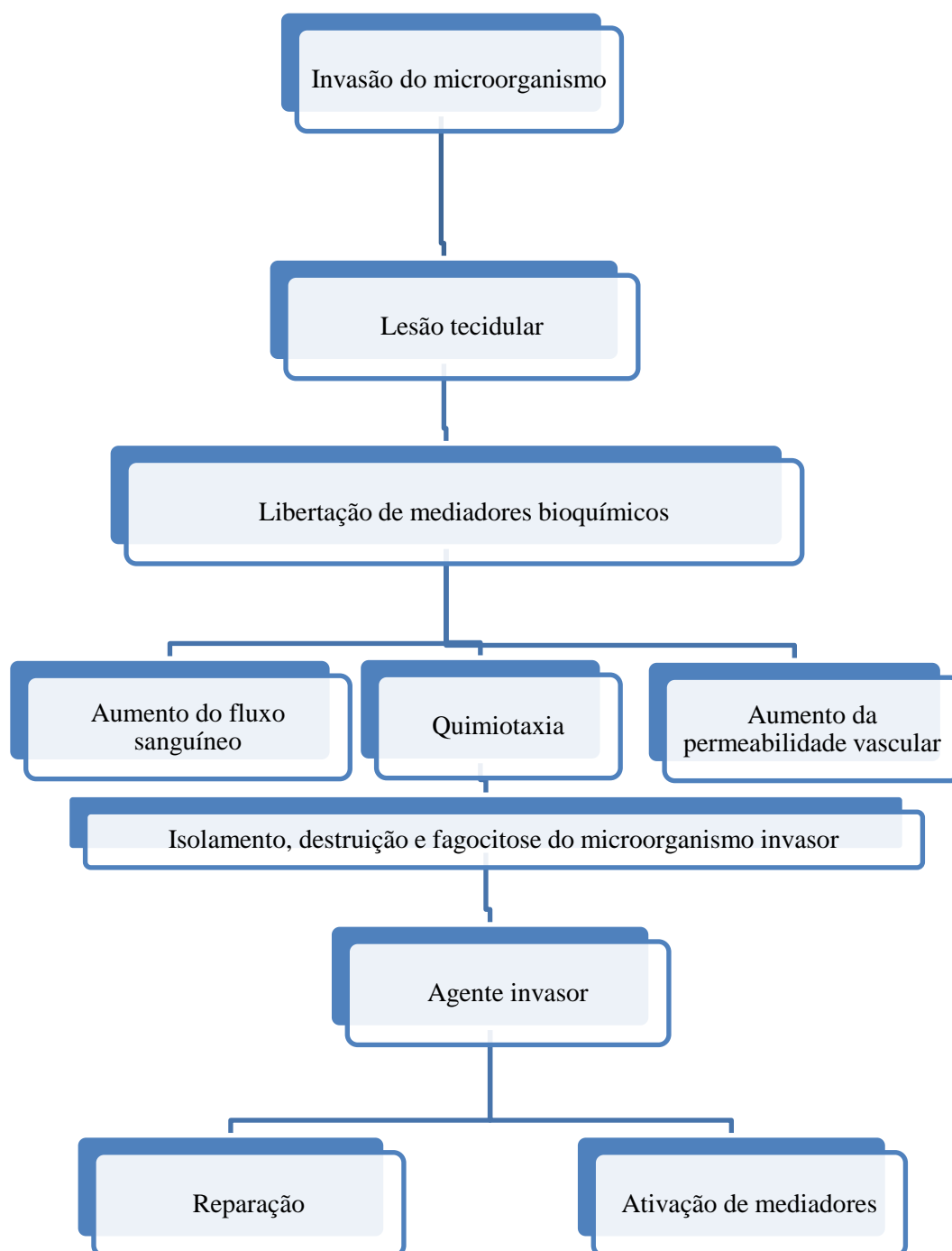


Figura 1: Fluxograma da resposta inflamatória (adaptado de Seely, 2003)

Atualmente as designações - sépsis, sépsis grave e choque séptico representam as fases evolutivas distintas da mesma patologia <sup>[2, 8]</sup>. Em termos clínicos, referem-se à gravidade da resposta sistémica (SRIS) do paciente à infeção e não ao aumento da gravidade do processo infeccioso<sup>[2, 8]</sup>. No entanto há situações clínicas como queimaduras graves, pancreatites, politraumatizados, doentes transplantados e doentes com problemas cardíacos que podem desencadear SRIS não infecciosas que pela semelhança de sinais e sintomas são por vezes confundidos com um quadro de sépsis (figura 2)<sup>[2, 3]</sup>.

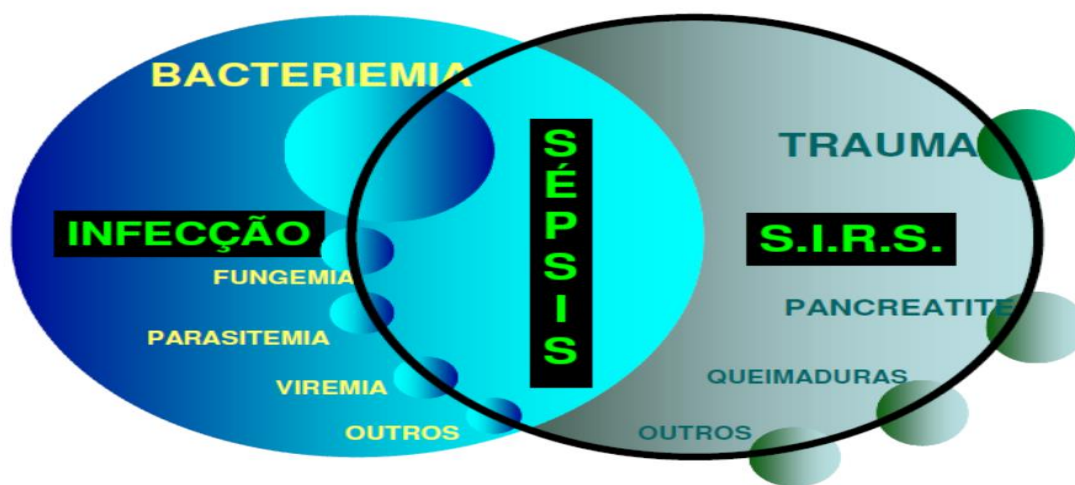


Figura 2: Relação entre SRIS, sépsis e infeção segundo o consenso ACCP/SCCM de 1992<sup>[1, 2]</sup>

O diagnóstico de sépsis é muitas das vezes tardio, pois os sinais clínicos e os parâmetros laboratoriais que são usados para a confirmação do mesmo, como a temperatura elevada, a pulsação acelerada, a taxa de respiração ou a contagem de leucócitos e as proteínas de fase aguda (PFA) carecem de especificidade<sup>[12, 13]</sup>. A consciência destes fatos aliada a uma incidência progressivamente maior, em parte devido ao aumento de situações que predispõem ao aparecimento de quadros sépticos têm levado a comunidade científica e clínica a investir fortemente na descoberta de marcadores biológicos mais específicos e na otimização de critérios de diagnóstico e estratificação da sépsis<sup>[14, 15]</sup>.

Em 1992, o American College of Chest Physicians e a Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) chegaram a um consenso relativamente aos termos sépsis, sépsis grave e choque séptico e às suas características fisiológicas em diferentes fases da gravidade

da doença (figura 3)<sup>[2]</sup>. As definições, sinais e sintomas que permitem assim diferenciar as diferentes fases de um quadro clínico de sépsis encontram-se sistematizadas na tabela 1<sup>[1, 16]</sup>.

Tabela 1: Definições do consenso de ACCP/SCCM em 1992 <sup>[1, 17]</sup>

<b>Termo</b>	<b>Definição</b>
<b>Infecção</b>	Resposta inflamatória reacional à presença de microorganismos ou à invasão destes num tecido normalmente estéril.
<b>Bacteriemia</b>	Presença de bactérias viáveis no sangue.
<b>Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS)</b>	Resposta inflamatória sistémica a uma variedade de insultos clínicos graves, manifestados por duas ou mais condições: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura &gt; 38°C ou &lt;36°C</li> <li>• Frequência Cardíaca &gt; 90 batimentos/min</li> <li>• Frequência respiratória &gt; 20 movimentos/min ou PaCO<sub>2</sub> &lt; 32mmHg</li> <li>• Leucócitos &gt; 12000 células/mm<sup>3</sup>, ou &lt;4000 células/mm<sup>3</sup>, ou &gt; 10% de formas jovens (blastos).</li> </ul>
<b>Sépsis</b>	Resposta inflamatória sistémica (SRIS) secundária á infeção. O diagnóstico de sépsis requer pelo menos dois critérios de SRIS resultantes do processo infeccioso.
<b>Sépsis Grave</b>	Sépsis associada à disfunção orgânica, hipoperfusão e hipotensão. Hipoperfusão e anormalidades da perfusão podem incluir, mas não estão limitadas à acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental.
<b>Choque séptico</b>	Quadro de sépsis grave com hipotensão, hipoperfusão e anormalidades da perfusão que podem incluir mas não estão limitadas a: acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental. Pacientes sob infusão de ionotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos no momento da avaliação a perfusão.
<b>Hipotensão relacionada com a sépsis</b>	Pressão arterial sistólica <90 mmHg ou redução ≥40 mmHg dos níveis basais na ausência de outras causas de hipotensão.
<b>Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas (DMOS)</b>	Presença de função orgânica alterada em pacientes agudamente enfermos, nos quais a homeostase não pode ser mantida sem intervenção

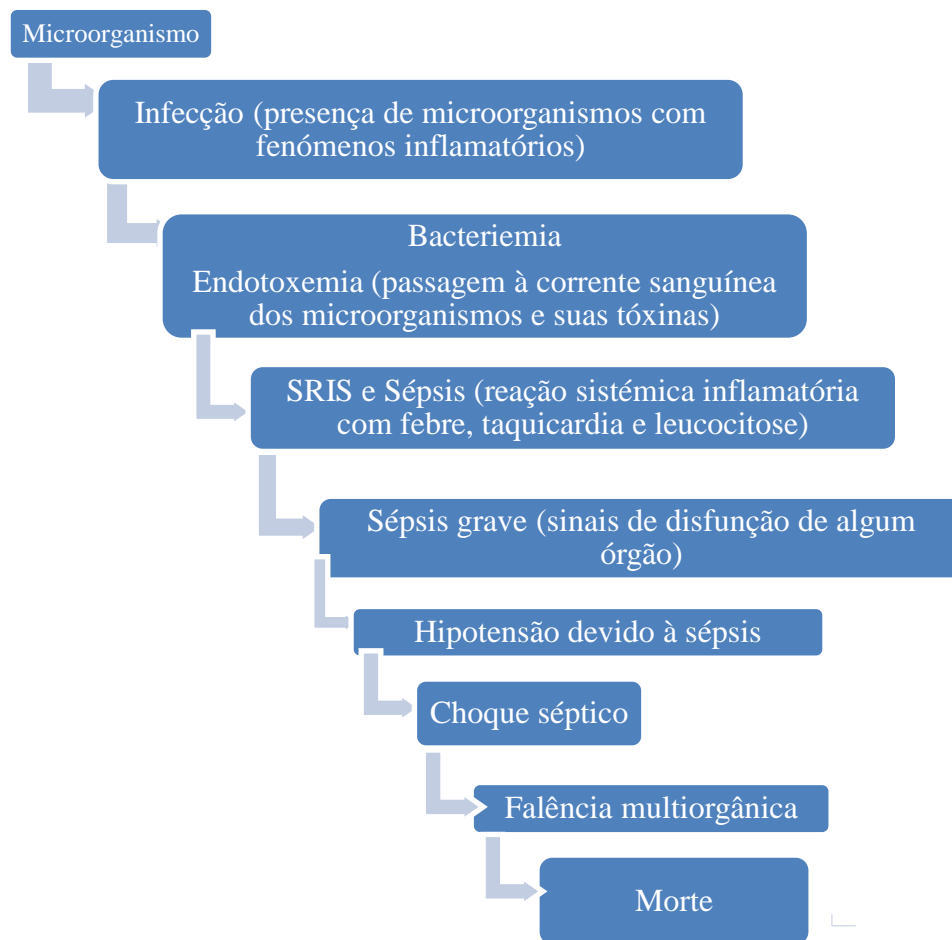


Figura 3: Pirâmide de progressão da infecção (adaptado de Reynoso 2001) <sup>[1]</sup>

Em 2001, foi organizada uma segunda conferência de consenso sobre definições de sépsis aumentando a estratificação como exemplifica a figura 3. Os peritos reunidos em Washington propuseram uma nova classificação “PIRO” com a intenção de aumentar a especificidade do diagnóstico de sépsis <sup>[3, 18]</sup>.

O sistema PIRO além dos critérios de classificação de SRIS, inclui sinais biológicos de inflamação como por exemplo, aumento das concentrações de PCT e/ou PCR, parâmetros hemodinâmicos (aumento do débito cardíaco, baixa resistência vascular periférica, baixa taxa de extração de oxigénio), sinais de alteração da perfusão tecidual (alteração da perfusão periférica, diminuição do débito urinário) e sinais de disfunção orgânica (por

exemplo, aumento da ureia, da creatinina, aumento das bilirrubinas e contagem de plaquetas diminuída ou outras anormalidades de coagulação)<sup>[3, 14, 15]</sup>. Ou seja, com o sistema PIRO é possível diferenciar as várias fases do quadro clínico de sépsis, como se pode verificar pela observação da tabela 2. Recorre-se a parâmetros clínicos e laboratoriais para ajudar a diagnosticar e classificar o paciente, sendo cada elemento dividido segundo o grau de comprometimento. A título de exemplo; uma infecção pode ser classificada como localizada, estendida, ou generalizada; a resposta imune pode ser classificada como limitada, adequada ou excessiva; a disfunção orgânica pode ser classificada em leve, moderada ou grave<sup>[3, 14, 15]</sup>.

A sigla PIRO, quer dizer:

**P** = Predisposição (“predisposition”)

**I** = Infecção (“infection” ou “insult” - quando a causa não é infecciosa)

**R** = Resposta, que mede qualidade e intensidade da resposta à inflamação do hospedeiro (“inflammatory response”)

**O** = Órgão, que se refere ao número e importância das disfunções de órgão verificadas, com a qual se medem consequências da resposta inflamatória no hospedeiro (“organ disfunction”).

A melhor classificação dos pacientes sépticos, proporcionada pelo sistema PIRO pode facilitar o desenvolvimento e avaliação de estudos clínicos de tratamentos de sépsis e também encorajará a realização de mais estudos relacionados com a fisiopatologia e epidemiologia da sépsis<sup>[3, 14, 15]</sup>.

Tabela 2: Perspectivas atuais e futuras da sépsis, baseadas no "PIRO" (adaptada Crit Care Med 2003; 31:1250 -1256)<sup>[3, 14]</sup>.

<b>Domínio</b>	<b>Presente</b>	<b>Futuro</b>	<b>Fundamento</b>
<b>Predisposição</b>  ( <b>predisposition</b> )	Idade; Co morbidades; Condições crónicas; Gravidade basal; Fonte de admissão;	Genética, polimorfismos de receptor; factor de necrose tumoral, IL-1 e CD14. Melhor compreensão dos mecanismos de interação micróbio / hospedeiro.	O impacto actual das co morbilidades prévias será substituído no futuro pela caracterização genética do hospedeiro.
<b>Infecção</b>  ( <b>"infection" ou "insult"</b> )	Patogenicidade; suscetibilidade e carga bacteriemia; local da infeção; infeção hospitalar ou adquirida na comunidade	Genotipagem com caracterização de produtos microbianos (LPS, DNA bacteriano) genes, ou perfis de transcrição. Detecção de factores de virulência	Tratamentos dirigidos a fatores de agressão específicos, o que exige a sua demonstração e caracterização
<b>Resposta</b>  ( <b>"inflammatory response"</b> )	Resolução clínica; hipoxia; hipotensão; resposta imune (SRIS); manifestações de sépsis e choque.	Biomarcadores; marcadores inespecíficos de inflamação ativada (PCT ou IL-6) ou comprometimento da resposta do hospedeiro (HLA-DR).	O risco de morte e a probabilidade de resposta dependem de marcadores da gravidade inespecíficos (choque séptico); que se estiverem presentes justificam tratamentos a eles dirigidos.
<b>Órgão</b>  ( <b>"organ disfunction"</b> )	SDRA; choque; insuficiência renal aguda; DMOS; SOFA. Índices que só contam o número de órgãos em falência.	Disfunção mitocondrial. Dano e ativação endotelial. Medição dinâmica da resposta celular à infeção.	Tratamento específico dirigido apenas ao microorganismo ou mediador específico, que só serão usados se a lesão estiver presente e se o momento for o adequado.

O sistema "PIRO" é um sistema inovador que categoriza os pacientes quanto aos fatores predisponentes, quanto à resposta à agressão e quanto ao grau de disfunção

orgânica consequente, tornando a estratificação mais direcionada<sup>[3, 15]</sup>. Tal sistema permite discriminar a morbidade proveniente da infeção, daquela originada pela resposta gerada pelo próprio hospedeiro ao agente agressor<sup>[3, 14, 15]</sup>. Apesar de toda a ambiguidade, os conceitos de sépsis, sépsis grave e choque séptico permanecem úteis na prática clínica, não se encontrando atualmente evidências consistentes disponíveis para que se altere esta forma de classificação<sup>[15]</sup>. As definições da Conferência de Consenso de 1991 permanecem adequadas, sendo desta forma as mais usadas na prática<sup>[14]</sup>.

### **1.1. Sépsis no recém-nascido (RN)**

Apesar das melhorias nos cuidados de saúde neonatais, a incidência de processos infecciosos no RN permanece elevada sendo responsável por 36% dos cerca de 4 milhões de óbitos anualmente registrados<sup>[13]</sup>. Este problema assume particular relevância no caso de RN prematuros de baixo peso corporal e em países onde a disponibilidade de meios é limitada<sup>[12]</sup>. A sépsis neonatal não é no entanto um problema exclusivo de países em desenvolvimento, pois é uma das causas que mais contribui para a mortalidade e morbidade dos RN nos EUA e Europa, estimando-se que seja responsável por cerca de 7% da taxa de mortalidade infantil nestas regiões<sup>[13, 14]</sup>.

Atendendo ao período temporal em que se manifesta, a sépsis neonatal pode classificar-se de precoce, quando ocorre nos primeiros quatro dias de vida, ou como tardia quando se manifesta no período subsequente devido a um internamento prolongado<sup>[14]</sup>. A evolução do quadro clínico de sépsis, pode ser fulminante e manifestar-se de imediato sob a forma de choque séptico, ocorrendo coagulação intravascular disseminada (CID) e levando ao óbito do RN em poucas horas<sup>[12]</sup>. Deste modo é de extrema importância a precocidade com que é efetuado o diagnóstico de sépsis e a sua confirmação para que haja uma intervenção terapêutica adequada ao tipo de infeção em causa<sup>[2, 13]</sup>.

O diagnóstico clínico de sépsis neonatal é no entanto bastante dificultado pelo fato dos sinais e sintomas serem subtis e muita das vezes pouco específicos<sup>[12]</sup>. Este contexto pode levar a uma interpretação errónea e confusão com outras situações clínicas de foro não





infecioso tais como a taquipneia transitória, oscilação térmica corporal, cardiopatias congénitas, apneia da prematuridade ou exacerbação da broncodisplasia pulmonar<sup>[3, 13, 15]</sup>. Apesar das referidas limitações, a observação clínica permanece como a forma essencial de diagnóstico, sendo que não raras vezes neonatos assintomáticos mas com elevado risco de quadro infeccioso iniciam antibioterapia empírica<sup>[12, 19]</sup>. Devem neste último caso ser levados em conta importantes fatores de risco feto-maternal tais como a rutura prematura do saco amniótico, diabetes gestacional, infecção por HIV e imunossupressão<sup>[14]</sup>.

Num estudo realizado em duzentas crianças que apresentaram episódios febris entre as 0 e 8 semanas, Bonadio e os seus colaboradores determinaram que os sinais clínicos que mais fortemente se correlacionam com sépsis, prendem-se com alterações na atividade motora, alterações da perfusão periférica e desconforto respiratório<sup>[16]</sup>. Adicionalmente, a recusa alimentar, irritabilidade, hipoatividade, ou sinais mais específicos como dificuldade respiratória (taquipneia, gemidos, retrações torácicas, batimentos de asas nasais), apneia, letargia, febre ou hipotermia, icterícia sem outra causa determinante, vômitos e diarreia, ou ainda manifestações cutâneas, incluindo petéquias e abscessos podem indiciar um quadro clínico de sépsis<sup>[1, 6, 10]</sup>.

Atendendo à difícil distinção entre um pico febril causado por uma doença febril benigna ou sépsis, o clínico perante um aumento de temperatura no RN solicita exames laboratoriais para confirmar a suspeita de infeção<sup>[19]</sup>. A nível laboratorial o apoio ao diagnóstico de sépsis neonatal passa pela realização de culturas microbiológicas de diversos produtos e pela avaliação de marcadores bioquímicos no sangue do RN. Os exames microbiológicos, embora possibilitando o diagnóstico definitivo através da identificação do agente etiológico causador da infeção são de utilidade limitada<sup>[8, 12]</sup>. No caso das hemoculturas, os resultados são positivos apenas para 50 a 80% dos casos, sendo necessário um volume considerável de sangue, o que no RN pode afigurar-se como uma séria limitação<sup>[20, 21]</sup>. Acresce ainda o fato de que os resultados das hemoculturas e de análise microbiológica de outros produtos biológicos como a urina, o líquido cefalorraquidiano (LCR) e aspirados brônquicos, serem apenas facultados ao clínico num prazo de 48 a 72 horas após a sua solicitação<sup>[1, 10, 14]</sup>.

A nível bioquímico, e tal como sucede para o apoio ao diagnóstico de sépsis no adulto, os parâmetros mais solicitados no RN passam pelas PFA - a Procalcitonina (PCT) e a Proteína C-Reactiva (PCR)<sup>[13, 22]</sup>.

## **1.2 Marcadores biológicos no diagnóstico de sépsis no RN**

Nas últimas décadas verificou-se uma diminuição da mortalidade e morbilidade associadas a situações clínicas de sépsis. Para a comunidade clínica e científica a prioridade absoluta deixou de ser a descoberta de novos “fármacos milagrosos” e centrou-se na precocidade da intervenção clínica, quer a nível terapêutico quer a nível do suporte eficaz às funções vitais<sup>[19]</sup>. Desta forma o diagnóstico precoce assume uma importância fulcral no eficiente tratamento de sépsis, apoiando-se assim nos exames complementares de diagnóstico a nível laboratorial - marcadores bioquímicos, hematológicos e microbiológicos<sup>[13, 23]</sup>.

### **1.2.1. Marcadores Hematológicos**

A análise do hemograma e do esfregaço de sangue periférico fornecem informações importantes no diagnóstico do doente com sépsis, particularmente nos RN<sup>[5, 10]</sup>. Mesmo em condições normais assiste-se nas primeiras 12 a 18 horas de vida a um aumento progressivo do número de leucócitos (leucocitose)<sup>[6]</sup>. Outras situações como asfíxia neonatal, febre materna e stress associado ao parto podem originar leucocitose, fazendo que este seja um parâmetro por si só de reduzido interesse no diagnóstico de sépsis<sup>[6, 10]</sup>. Por outro lado a leucopenia acompanhada de neutropenia (contagem de neutrófilos inferior a  $1 \times 10^9/L$ ) é uma situação mais específica da sépsis, levando o clínico a suspeitar de quadro infeccioso. A neutrofilia com desvio à esquerda por sua vez indica a presença de formas imaturas granulocíticas e inclusões neutrófilas - granulações grosseiras<sup>[1]</sup>. Estas últimas células, quando presentes em grande quantidade são marcadores de gravidade da infeção e na fase de convalescença os granulócitos são substituídos por monócitos. Em alguns casos pode ainda ocorrer eosinofilia e linfopenia<sup>[1, 6]</sup>.



A anemia ferropriva no RN, pode ter início no período intra-uterino, as reservas de ferro são formadas no último trimestre de gestação (fonte endógena) e após o nascimento a partir do leite materno (fonte exógena). Portanto a prematuridade, o baixo peso à nascença, a baixa reserva de ferro; são fatores que contribuem para a quebra da hemoglobina e agravamento do quadro séptico<sup>[24, 25]</sup>. A estratégia transfusional (transfusão de glóbulos rubros) visa o restabelecimento e estabilização da hemoglobina para valores nunca inferiores a 7g/dL<sup>[1, 3]</sup>.

A trombocitopenia é outra alteração hematológica bastante frequente no RN, pode estar associada a fatores de risco materno, a hipertensão arterial materna, diabetes gestacional e ao atraso no desenvolvimento intra-uterino. A trombocitopenia é um marcador de um processo patológico importante que requer investigação e tratamento, quando ocorre no RN com mais de 72h de vida, pode estar associada à sépsis bacteriana necessitando de tratamento (transfusão de plaquetas). A trombocitopenia tem uma progressão rápida entre as 24 e as 48 horas, o aumento das plaquetas depois é gradual e lento de acordo com o controlo da sépsis<sup>[26]</sup>. Outras das causas em que pode ocorrer trombocitopenia, é em situações de CID ou induzida por heparina, isto nos pacientes com coagulopatia microvascular<sup>[1, 5, 6]</sup>.

### **1.2.2. Gasometria Arterial**

A análise dos gases no sangue, tem um amplo campo de utilização prático tendo sofrido notáveis progressos nas últimas décadas. Para além de integrar a avaliação funcional respiratória permite também o estudo dos gases no sangue de uma forma imediata<sup>[8, 27]</sup>.

Um quadro clínico de sépsis é normalmente acompanhado de acidose metabólica, caracterizando-se por um pH inferior a 7,35 e redução da concentração sanguínea de bicarbonato. Podem também observar-se uma elevação dos níveis séricos de ácidos orgânicos como o ácido láctico, correlacionando-se esta observação com um pior prognóstico do paciente<sup>[1, 3, 8]</sup>. Tendo em conta o consenso de 1992 do American College of

Chest Physicians e da Society of Critical Care Medicine, no qual foram definidos os sinais e sintomas de um quadro clínico de sépsis, a gasometria fornece informações importantes ao clínico no que diz respeito à volémia<sup>[3]</sup>. A acidose láctica causada por hipoperfusão e a acidose hiperclorémica secundária ao excesso de reposição de fluidos ricos em cloreto, são duas circunstâncias que devem ser evitadas, e que podem ocorrer quando a fluido-terapia não é a mais adequada. Outras informações importantes que podem ser retiradas dos resultados da gasometria são: a presença de hipoxemia, baixa saturação da hemoglobina, hipercapnia ou hipocapnia<sup>[1, 8]</sup>. Estes parâmetros auxiliam o clínico na correta interpretação da fisiopatologia do distúrbio ventilatório ou perfusional apresentado pelo paciente, permitindo assim adaptar às necessidades momentâneas<sup>[1, 11]</sup>.

### **1.2.3. Marcadores Microbiológicos**

Sendo o quadro de sépsis resultado da resposta inflamatória sistémica do hospedeiro a um agente patogénico ou seus produtos, a identificação etiológica desse agente constitui um importante marco no processo de diagnóstico<sup>[13, 16]</sup>. A avaliação microbiológica inclui exames diretos e culturais de amostras biológicas como urina, líquido cefalorraquidiano, fezes, secreções e exsudados, devendo estes serem efetuados preferencialmente antes do recurso a antibioterapia<sup>[16, 20]</sup>. Em pacientes hospitalizados, o material para cultura deve ainda contemplar cateteres venosos ou arteriais, tubos traqueais ou provenientes de traqueostomias e suturas de procedimentos cirúrgicos recentes<sup>[20]</sup>.

Os exames microbiológicos, embora possibilitando o diagnóstico definitivo através da identificação do agente etiológico causador da infeção são de utilidade algo limitada. Este fato prende-se fundamentalmente com o elevado tempo de latência entre a solicitação e a obtenção da resposta devido à morosidade dos processos das culturas microbiológicas<sup>[16, 20]</sup>. Por outro lado verifica-se um grande número de falsos negativos, sendo que em média apenas 34% (variando entre 9 e 64%) dos pacientes com sépsis originam hemoculturas positivas<sup>[11]</sup>. Apesar dos esforços despendidos nas últimas décadas não é ainda possível definir com clareza quantos dos casos não identificados são sépsis não bacteriémicas, falhas na identificação microbiológica, ou ainda SRIS não infecciosas<sup>[2, 3]</sup>.

Um exame microbiológico, rápido e que forneça informação importante sobre a amostra biológica infetada enviada ao laboratório, é essencial para o diagnóstico e terapêutica adequada<sup>[20, 21]</sup>. O resultado do exame microbiológico transmitido ao clínico, é influenciado pela qualidade da amostra e pelas condições de acondicionamento e transporte da mesma ao laboratório<sup>[20]</sup>.

As características ideais de uma amostra para microbiologia são<sup>[20]</sup>:

- Colhida em condições de assepsia;
- Quantidade suficiente;
- Mínimo de contaminação;
- Representativa do processo infeccioso;
- Colhida antes do início da terapêutica;
- Acondicionada em contentor estéril;
- Transporte em meio adequado e devidamente fechado.

Se estes requisitos forem cumpridos será possível um exame microbiológico correto e com uma resposta laboratorial representativa do quadro clínico do doente.

Como já foi referido anteriormente, existem muitos produtos biológicos que são analisados no sector da microbiologia, no entanto nos RN há uma preferência pelos seguintes produtos biológicos: hemoculturas, LCR, urina, e ponta de cateter.

A hemocultura é por definição o exame cultural do sangue. Tem como objetivo isolar e identificar o microorganismo patogénico, quando se suspeita de uma bacteriemia, septicemia, ou seja, ou o doente se apresente com síndrome febril indeterminado<sup>[20, 28]</sup>.

Para que o exame possa ter a máxima utilidade clínica, as hemoculturas devem ser feitas o mais cedo possível, na fase inicial da doença antes que haja uma resposta por anticorpos e principalmente antes de qualquer tratamento com antibiótico. Perante uma septicemia, em que se verifica arrepios e febre elevada, as 3 colheitas (número ideal de

amostras com um volume compreendido entre 1e 3 ml) deverão ser feitas mal haja um aumento de temperatura corporal e num prazo de 24 horas<sup>[20]</sup>.

Existem vários tipos de hemocultura consoante o microorganismo que se pretende isolar variando assim o meio de cultura usado de forma a proporcionar as melhores condições para o crescimento do mesmo. A nível laboratorial as hemoculturas que são mais frequentemente solicitadas são as seguintes; pediátricas (exclusivas para crianças e RN) aeróbias, anaeróbios, fungos e micobactérias (BK)<sup>[20]</sup>.

Numa criança o volume mínimo ideal de sangue a colher para a realização de uma hemocultura é de 1ml a 3ml, sendo que nestas condições a probabilidade de serem positivas é maior, em relação às culturas com volume inferior<sup>[20]</sup>. Na prática clínica, há uma grande proporção de hemoculturas que são negativas, devido fundamentalmente a uma inoculação de sangue insuficiente: quanto maior a quantidade de sangue, maior será a probabilidade de obter um resultado positivo; o número de amostras (2 a 3) colhidas permite a confirmação do resultado.

O líquido cefalorraquidiano (LCR) também é identificado como “Liquor” é um fluido aquoso intracraniano, incolor e inodoro que se localiza no interior dos ventrículos cerebrais. Devido a estas características, é um líquido estéril, como tal, qualquer crescimento microbiano deve ser valorizado<sup>[20, 21]</sup>.

O exame bacteriológico do LCR é um dos exames efetuados, quando a hipótese de diagnóstico é uma infeção meníngea (meningite bacteriana ou vírica) ou encefálica (encefalite). Entre os microorganismos mais frequentemente identificados no LCR encontram-se; *Staphylococcus epidermidis*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Cryptococcus neoformans* (este último é identificado maioritariamente nos doentes com HIV positivo)<sup>[20]</sup>.

O exame bacteriológico da urina é designado por urocultura, permitindo o isolamento para posterior identificação do microorganismo responsável pela infeção urinária. Este tipo de infeção ocorre essencialmente em crianças, mulheres e no homem idoso com patologia prostática e retenção urinária<sup>[20]</sup>. A maior predisposição da mulher para este tipo de infeção



prende-se com as menores dimensões da uretra, maior traumatismo do meato urinário e uma maior proximidade da região anal<sup>[20]</sup>.

As infeções do trato urinário são geralmente causadas por enterobactérias como; *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*. Quando o agente infeccioso é da família dos estafilococos é comum a identificação de *Staphylococcus saprophyticus*. Relativamente a outros agentes infecciosos frequentemente encontrados, podem referir-se o *Enterococcus faecalis* a *Pseudomona aeruginosa* ou outros bacilos Gram negativo<sup>[20]</sup>.

### 1.2.3. Marcadores bioquímicos

Como anteriormente referido, o quadro clínico de sépsis resulta do processo infeccioso e fundamentalmente da resposta inflamatória por ele desencadeada visando uma efetiva resposta imunológica por parte do hospedeiro. Quando ocorre uma infeção são desencadeados no hospedeiro uma série de processos fisiológicos tais como inflamação, ativação do sistema de coagulação/fibrinólise e alterações no balanço entre a sobrevivência e morte celular<sup>[9, 10]</sup>. A atuação harmoniosa e equilibrada destes processos constitui o mecanismo primordial de defesa do homem e da maioria dos mamíferos contra microorganismos patogénicos. Num paciente com quadro clínico de sépsis estes processos biológicos e o comprometimento sistémico, refletem-se na alteração de diversos parâmetros bioquímicos e metabólicos que são deste modo usados no auxílio ao diagnóstico<sup>[1, 13, 23]</sup>.

Os principais marcadores bioquímicos usados na avaliação laboratorial do comprometimento sistémico incluem principalmente moléculas relacionadas com a resposta inflamatória<sup>[29]</sup>. Estas moléculas podem agrupar-se em diversos grupos de acordo com as suas características funcionais sendo as mais relevantes pertencentes ao grupo das quimiocinas, citocinas, PFA e antigénios de superfície leucocitária<sup>[22, 28]</sup>.

As quimiocinas são pequenos polipeptídeos (90 a 130 resíduos de aminoácidos) que fazem parte de um subgrupo de citocinas com atividade quimiotática. Entre as mais importantes no processo infeccioso encontram-se a proteína quimioatrativa de monócitos 1 (MCP-1), a interleucina 8 (IL-8) e a proteína IP10 induzida pelo interferão- $\gamma$ <sup>[1, 28, 30]</sup>. As funções das quimiocinas passam pelo controlo, adesão, quimiotaxia e ativação de vários



tipos de leucócitos, desempenhando um papel fundamental na resposta inflamatória, através do recrutamento de células inflamatórias para o local da lesão por quimiotaxia. Ou seja, atraem ao local da infeção as células do sistema imunitário, monócitos, linfócitos T e células NK<sup>[1, 2, 6-8]</sup>. As quimiocinas também controlam e atuam em diversos processos biológicos como hematopoiese, angiogénese e metástase de tumores<sup>[1, 28]</sup>.

Por sua vez as citocinas são mediadores centrais nas respostas inflamatórias e imunológicas, sendo em grande parte responsáveis pela modulação das mesmas. A tabela 3 faz referência aos principais mediadores num processo infeccioso sendo de referir que num quadro de sépsis as principais citocinas inflamatórias são o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a interleucina - 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), a interleucina - 8 (IL-8), o interferão- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e a interleucina - 6 (IL-6) <sup>[28, 30]</sup>. Estas citocinas pró-inflamatórias são produzidos principalmente pelos macrófagos em resposta a microorganismos e/ou às suas toxinas<sup>[1, 28, 30]</sup>. Simultaneamente são libertados mediadores anti-inflamatórios que visam manter controlada a resposta inflamatória. Destes, os de maior relevância clínica no diagnóstico de sépsis são a interleucina- 4 (IL-4), a interleucina - 10 (IL-10) e o fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) sendo estes mediadores maioritariamente produzidos pelos linfócitos <sup>[1, 4, 16, 28, 29]</sup>.



Tabela 3: Propriedades e características das principais citocinas produzidas aquando de um processo infeccioso (adaptado).

Citocinas	Tipo de mediador	Principais fontes celulares	Actividade primária	Principais efeitos
<b>Factor Necrose Tumoral <math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>)</b>	Pró-inflamatória	Macrófagos; células endoteliais	Inflamação-vasculatura; fígado-indução de proteínas de fase aguda; morte celular e activação de neutrófilos.	Trombose vascular, incrementa a permeabilidade vascular e a necrose tumoral, doenças auto-imunes.
<b>Interferão-<math>\gamma</math> (IFN-<math>\gamma</math>)</b>	Pró-inflamatória	Linfócitos Th1; células NK	Activa os macrófagos; aumenta a apresentação dos antígenos; antiviral.	Estimula macrófagos, induz antígenos da membrana celular
<b>Interleucina 1<math>\beta</math> (IL-1<math>\beta</math>)</b>	Pró-inflamatória	Monócitos; macrófagos; células endoteliais	Imunoexacerbação; activação da cascata inflamatória; inflamação-vasculatura; fígado-indução de proteínas de fase aguda.	Inflamatório e hematopoiético; A IL-1 é um componente importante nas respostas inflamatórias e imunes.
<b>Interleucina 6 (IL-6)</b>	Pró-inflamatória	Monócitos; células endoteliais e linfócitos	Fator de crescimento; exacerba a inflamação; fígado-indução de proteínas de fase aguda.	Fator de crescimento para os linfócitos B, estimula a produção de proteínas da fase aguda e a secreção de anticorpos.
<b>Interleucina 8 (IL-8)</b>	Pró-inflamatória	Monócitos; linfócitos Th1	Quimiotático, estimula a produção de neutrófilos e linfócitos Th1, citotoxicidade celular.	Agente de quimiotaxia potente atrai os neutrófilos e leucócitos para o local de infeção ou trauma; induz a desgranulação dos neutrófilos.
<b>Factor de crescimento transformador <math>\beta</math> (TGF-<math>\beta</math>)</b>	Anti-inflamatória	Macrófagos; células T; fibroblastos	Inibe a proliferação das células T e B; inibe a ativação dos macrófagos.	Cicatrização e remodelamento ósseo. Supressão da ativação dos linfócitos e dos monócitos.
<b>Interleucina 4 (IL-4) (Citocina pleiotrópica)</b>	Anti-inflamatória	Linfócitos Th2; mastócitos	Factor de crescimento para linfócitos T e B, promove reacções por IgE.	Promove a inversão dos anticorpos em IgE, o crescimento dos mastócitos e a proliferação dos linfócitos B.
<b>Interleucina 10 (IL-10)</b>	Anti-inflamatória	Macrófagos; células dendríticas	Inibe a síntese do TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 em monócitos e macrófagos.	Aumento de produção de anticorpos pelos linfócitos B. Inibe a síntese de citocinas.

As citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , promovendo o aumento da síntese das PFA<sup>[28]</sup>. Estas citocinas pró-inflamatórias estão presentes nos tecidos inflamados e são libertadas na circulação sistémica induzindo uma sequência de processos que têm como objetivo o estabelecimento de uma resposta protetora, sendo o principal processo a modulação e síntese de PFA pelos hepatócitos<sup>[1, 28, 30]</sup>.

A maioria das PFA são formadas por glicoproteínas sintetizadas pelos hepatócitos, são consideradas indicadores fiéis da resposta sistémica nos processos inflamatórios e infecciosos, quando comparadas a outras variáveis como a febre, o aumento da velocidade de sedimentação e/ou presença de leucocitose associada à neutrofilia<sup>[10]</sup>. Em condições de infeção as concentrações de PFA variam mais de 25% quando comparadas com as concentrações basais<sup>[1]</sup>.

A modulação da produção das proteínas pelo fígado como demonstra a figura 4, depende de uma ação sinérgica entre as citocinas. O TNF- $\alpha$  induz a proteólise periférica, aumentando o fluxo de aminoácidos para o fígado; a IL-1 inibe a síntese de PFA negativas (albumina e a transferrina) e estimula a síntese de PFA positivas (PCR, proteína amilóide sérico A-SAA, haptoglobina,  $\alpha$ -glicoproteína ácida, ceruloplasmina e fibrinogénio) em colaboração com os glicocorticóides, produzidos como consequência da ativação do eixo hipófise – adrenal mediada pela IL-1<sup>[10]</sup>. Por sua vez a IL-6 está envolvida na liberação de PFA dos hepatócitos. Este processo contribui para a manutenção da homeostase, uma vez que reduz o dano tecidual associado ao processo inflamatório<sup>[10, 30, 31]</sup>.

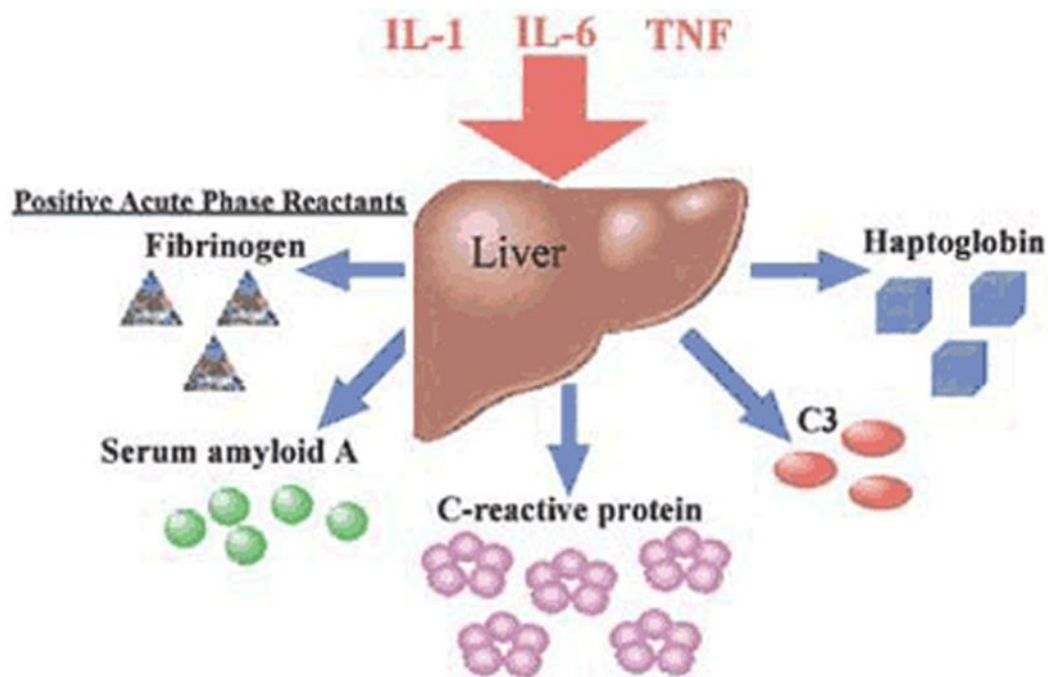


Figura 4: Produção hepática de PFA (adaptado de Advance Neonatal Care 2003 W.B.Saunders)

Apesar de uma certa falta de especificidade nos processos que levam ao aumento dos marcadores de fase aguda, poder representar uma limitação significativa, por sua vez pode ser encarado como uma vantagem do ponto de vista do diagnóstico, uma vez que o aumento dessas proteínas significa que o organismo está a combater um evento potencialmente perigoso<sup>[10]</sup>.

A nível de apoio ao diagnóstico de sépsis os marcadores de fase aguda mais estudados incluem; a PCR, a proteína amilóide sérica (SAA), a proteína de ligação ao lipopolissacarídeo bacteriano (LPB) e a PCT. Actualmente as PFA - PCT e a PCR, são os marcadores com maior relevância clínica na confirmação do diagnóstico de sépsis, devido à facilidade e rapidez de obtenção de resultados e pelo fato de permitirem avaliar a evolução da inflamação ou o processo infeccioso<sup>[4, 22, 28]</sup>.

Os marcadores de resposta inflamatória sistémica atrás enunciados carecem na sua maioria, de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico definitivo de sépsis, no entanto, são de grande utilidade no prognóstico e acompanhamento da resposta à terapêutica.

### 1.3. Procalcitonina (PCT)

A procalcitonina (PCT) é o precursor peptídico da hormona calcitonina, tem 116 aminoácidos e um peso molecular de 13 kDa, sendo codificada pelo gene CALC-1. É secretada essencialmente pelas células para-foliculares da glândula tiróide em resposta a níveis séricos elevados de cálcio e em menor extensão por células neuroendócrinas do pulmão e do intestino. Após clivagem por endopeptidases dá origem à calcitonina formada por 32 aminoácidos, à catacalcina formada por 21 aminoácidos e ao fragmento N-procalcitonina constituída por 57 aminoácidos, como se pode ver na figura 5. Esta fragmentação pode ser induzida “*in vivo*” ou “*in vitro*” e ocorre em várias células (macrófagos, células da tiróide) e órgãos (pâncreas, pulmão)<sup>[4, 22, 32, 33]</sup>.

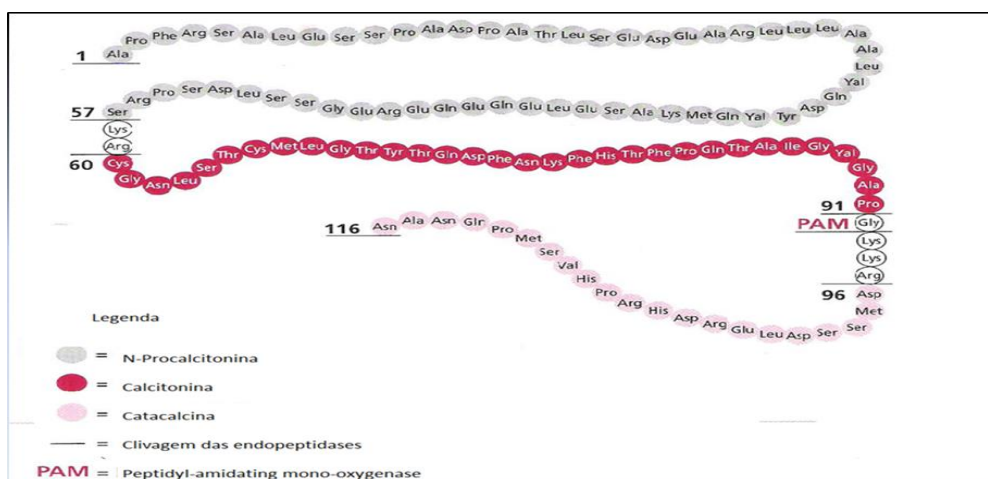


Figura 5: Representação esquemática da sequência de aminoácidos da Procalcitonina (adaptado de Mesnier, M. 2003<sup>[2]</sup>)

Em homeostasia as concentrações séricas de PCT são bastante reduzidas (<0,1 ng/ml) sendo que em caso de processos inflamatórios há um significativo aumento da sua produção e liberação por tecidos extra-tireoideais. Nestas situações os níveis séricos aumentam no espaço de 3 a 4 horas, atingindo um pico em 6 horas e estabilizando às 24 horas, podendo os níveis permanecerem elevados até 48 horas. Este elevadíssimo aumento da PCT sérica no caso de infeções graves (pode atingir 100 ng/ml) não é no entanto acompanhado por um aumento equivalente dos níveis séricos de calcitonina ou da sua atividade<sup>[4, 22, 34]</sup>. A origem da elevadíssima produção de PCT durante infeções sistémicas não está por completo identificada, sabendo-se no entanto que parte será originada em tecidos extra-tireoideais uma vez que níveis elevados são observados também em pacientes

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**

tireoidectomizados<sup>[34]</sup>. Evidências recentes sugerem que estímulos infecciosos (como por exemplo o lipopolissacarídeo bacteriano) ou inflamatórios (como citocinas pro-inflamatórias) levam à produção transitória de PCT por células mononucleares, sendo que a sua persistência em níveis elevados (até 1000 vezes mais) é assegurada por células parenquimatosas (adipócitos)<sup>[32, 35]</sup>.

Relativamente à função biológica da PCT nos processos inflamatórios, esta ainda não se encontra totalmente clarificada, havendo no entanto dados recentes que apontam para que concentrações elevadas desempenhem um papel patogénico nos quadros de sépsis <sup>[36]</sup>. Em concentrações elevadas, a PCT estimula o aumento de leucócitos em circulação e esta poderá causar morte celular dos tecidos e danos nos órgãos<sup>[4]</sup>.

Pelas características da sua cinética durante os processos infecciosos, a PCT tem vindo a ser avaliada como marcador bioquímico de apoio ao diagnóstico precoce de sépsis <sup>[4, 37]</sup>. De uma forma geral pode dizer-se que infeções bacterianas, fúngicas e parasitárias desencadeiam resposta inflamatória sistémica e estão associadas a rápidas e significativas elevações séricas de PCT. Verificam-se no entanto diversas situações tais como pancreatite, queimados, grandes cirurgias, trauma e choque cardiogénico severo ou prolongado em que os níveis de PCT aumentam independentemente da existência de processos infecciosos, sendo no entanto estes aumentos bastante mais modestos<sup>[4, 38, 39]</sup>. Adicionalmente, também as infeções virais e as doenças inflamatórias de carácter alérgico ou auto-imune podem dar origem a ligeiras elevações de PCT <sup>[4, 22]</sup>

Para além da sua utilidade no apoio ao diagnóstico, a monitorização dos níveis de PCT tem mostrado ser útil no prognóstico dos casos de sépsis. Vários estudos têm demonstrado que a resolução do quadro séptico se correlaciona com a diminuição dos níveis séricos de PCT sendo por outro lado a sua persistência em valores elevados associada a uma evolução clínica desfavorável<sup>[22, 28]</sup>. Outros trabalhos mostraram ainda o valor de prognóstico da PCT na resposta à terapêutica<sup>[16]</sup>.

Embora não sendo um biomarcador “perfeito”, a PCT pela precocidade e magnitude com que aumenta nos pacientes com infeção bacteriana em relação aos com uma infeção vírica é considerado um marcador precoce de sépsis que permite algum grau de diferenciação no que à origem da infeção diz respeito<sup>[40]</sup>.

## 1.4. Proteína C-reactiva (PCR)

A proteína C-reactiva (PCR) é uma proteína que pertence ao grupo das pentraxinas, sendo formada por um pentâmero cíclico composto por 5 subunidades idênticas não glicosiladas ligadas de forma não covalente. Mediante técnicas de microscopia eletrónica e Raio-X por cristalografia conseguiu-se obter a imagem da PCR como se apresenta na figura 6<sup>[41]</sup>. É uma molécula resistente à proteólise, filogeneticamente conservada nos vertebrados o que sugere que faça parte da resposta imune inata<sup>[22, 42]</sup>. É produzida no fígado após a estimulação dos hepatócitos por mediadores inflamatórios como a IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e principalmente a IL-6<sup>[21, 22]</sup>.



Figura 6: Representação esquemática da PCR com as suas 5 subunidades (Pepys e Hirschfield (2003))

A PCR foi identificada no soro de doentes com pneumonia, no início do século passado por Tillet e Francis<sup>[32, 43]</sup>. A designação de proteína de “fase aguda” foi introduzida para classificar doentes com infeção cujo soro era PCR positivo<sup>[32]</sup>. Vários estudos viriam a demonstrar que esta proteína também se encontra aumentada em doenças inflamatórias, tais como lúpus eritematoso sistémico (LES), artrite reumatóide, esclerose múltipla) tornando-se assim um parâmetro bioquímico com uma ampla utilização no meio clínico<sup>[1, 16, 32]</sup>.

A elevação das PFA, é um importante parâmetro para o diagnóstico e monitorização da evolução dos processo infecciosos e/ou inflamatórios. A elevação da PCR dá-se entre as 4 e as 6 horas após o contato com o agente infeccioso ou numa situação de lesão tecidual, sendo o valor máximo atingido entre as 24 e as 48 horas<sup>[22, 28]</sup>. Após este período inicia-se uma diminuição concomitante com a resolução do processo infeccioso/inflamatório, sendo que na ausência de estímulo a semi-vida desta proteína é de aproximadamente 19 horas<sup>[22, 28]</sup>. Com exceção de falência hepática (situação na qual o exame não é aplicável), o nível sérico varia conforme o estímulo e a taxa de produção<sup>[22]</sup>.

Relativamente ao seu papel biológico, a PCR liga-se na presença de cálcio a vários polissacarídeos e glicoproteínas presentes em fungos, bactérias e parasitas. O complexo formado ativa posteriormente a via clássica do complemento opsonizando os microorganismo e promovendo a sua fagocitose<sup>[32]</sup>. A PCR é a única proteína de fase aguda envolvida diretamente na eliminação de microorganismos, estimulando a citotoxicidade celular através da ativação de neutrófilos e do aumento da atividade de células NK<sup>[32]</sup>.

Em condições não patológicas a concentração sérica da PCR é de aproximadamente 0,8 mg/L (0,3-1,7 mg/L) estando abaixo de 10 mg/L em 99% das amostras de pessoas saudáveis. Valores séricos superiores a 10 mg/L suscitam a necessidade de controlar sinais e sintomas e se necessário avaliar de forma seriada num período de 12 a 24 horas como indicativo de infeção<sup>[1]</sup>.

### **1.5. Utilização da PCT e da PCR como marcadores biológicos no diagnóstico de sépsis no RN**

A PCT é dos marcadores bioquímicos mais utilizados na prática hospitalar para apoio ao diagnóstico precoce de infeções e sépsis no RN. Num trabalho desenvolvido com uma amostra de 79 crianças (desde RN até aos 12 anos) com suspeita de infeção, observou-se que as que não estavam infetadas apresentavam valores de PCT inferiores (PCT <0,1 µg/L) comparativamente às que tinham infeções graves (valores de PCT de 6-53 µg/L)<sup>[22]</sup>. No referido estudo, foi também observado que as infeções localizadas sem manifestações sistémicas e infeções virais induziam pequenos aumentos de PCT (0,3 a 1,5 µg/L). No entanto os estímulos não infecciosos, como queimaduras levaram aos maiores aumentos de PCT (1 a 120 µg/L)<sup>[22]</sup>. Em doentes com diferentes patologias infecciosas, os níveis de PCT superior a 1,5 µg/L correlacionam-se com uma maior probabilidade de infeção (sensibilidade de 100% e especificidade de 72%), comparativamente com os doentes em que a PCT é superior a 1,0 µg/L (sensibilidade 100% e especificidade 31%)<sup>[22]</sup>.

Num outro estudo, Auriti C e seus colaboradores propuseram-se a avaliar a precisão do marcador biológico - PCT no diagnóstico de sépsis nosocomial (SN) de forma a distinguir os RN infetados dos não infetados<sup>[44]</sup>. A amostra do estudo foi de 762 RN durante um período de 28 meses. Os resultados obtidos mostraram que os RN com baixo peso corporal

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**



apresentavam um nível de PCT superior a 2,4 µg/L tendo tido indicação para terapêutica (antibiótico). Por sua vez, RN com peso normal apresentaram resultados  $\leq 2,4$  µg/L indicando baixa probabilidade de SN. Deste modo 50% dos resultados indicaram valor preditivo positivo de SN e uma probabilidade de 10% para diagnósticos falsos positivos de SN<sup>[44]</sup>.

Além da PCT ser útil na confirmação do diagnóstico, permite a diferenciação entre infecção bacteriana e a infecção vírica. Vários trabalhos demonstram que crianças com meningite bacteriana (PCT em média 57,9 µg/L) apresentam um valor de PCT significativamente mais elevado que numa meningite vírica (PCT em média 0,3 µg/L)<sup>[4, 40]</sup>.

Pacientes com níveis de PCT abaixo ou igual a 0,5 µg/L dificilmente têm sépsis ou choque séptico, por sua vez os que apresentam valores acima de 2 µg/L são considerados com alto risco para estas condições. Concentrações de PCT que excedem os 10 µg/L usualmente são vistas nos pacientes com disfunção orgânica distante do local de infecção<sup>[4]</sup>. Existem várias causas não infecciosas que podem resultar em alterações nos níveis de PCT e não ser infecção<sup>[4]</sup>.

Após instituição de terapêutica adequada, observa-se que a resolução dos processos infecciosos é acompanhada por uma diminuição dos níveis de PCT, no entanto não existem trabalhos que tenham sido feitos com o objetivo de estudar o significado da normalização da PCT, assim como não foi estudado a possibilidade de se suspender a antibioterapia após a sua normalização. É um bom marcador da intensidade da resposta inflamatória, pois em doentes com pneumonia a PCT tem valores inferiores em relação aos que têm sépsis. Ao dividir os doentes pelos critérios da ACCP/SCCM, encontram-se valores progressivamente maiores de PCT, que reflectem uma maior resposta inflamatória<sup>[22]</sup>.

Um estudo observacional de corte transversal efetuado em 2007, pelos serviços de neonatologia e pediatria em Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University (BSMMU), pretendeu avaliar as mais-valias da PCT em relação à PCR no diagnóstico de sépsis neonatal. O estudo centrou-se numa população de 50 RN, na qual foram determinadas a PCT e PCR nas amostras consideradas de interesse de acordo com os seguintes critérios: nascimento por cesariana, prematuros ou RN de baixo peso corporal, sexo masculino, mãe com rutura prematura de membrana – fator de risco para sépsis. A população de estudo foi



estratificada em 4 grupos de acordo com a possibilidade de diagnóstico de sépsis com base nos valores de PCT e PCR: muito provável, provável, possível e impossível. Estes dados foram avaliados e comparados estatisticamente, tendo-se encontrado uma correlação positiva entre os níveis séricos de PCT e PCR, e as diferentes categorias de sépsis, indicando a relação com a gravidade da patologia<sup>[45]</sup>.

A PCT afigura-se deste modo como um instrumento útil, sensível e um marcador biológico independente na sépsis neonatal. Em suma a PCT é um marcador com boa sensibilidade e especificidade e parece correlacionar-se com a gravidade e mortalidade da sépsis. A sua determinação é rápida, e de interpretação fácil. Os principais inconvenientes prendem-se com o fato de não estar disponível na maioria dos hospitais e do seu custo ser superior ao da determinação da PCR.

A PCR além de ser útil no diagnóstico também tem interesse no prognóstico, correlacionando-se nos doentes sépticos com a gravidade da sépsis e o número de órgãos em falência. Sobre a utilização deste marcador como controlo terapêutico em relação à infeção, existem fundamentalmente estudos efetuados em RN com baixo peso corporal<sup>[13]</sup>. A antibioterapia guiada pelo valor da PCR (cut-off escolhido 10 mg/L) identificou corretamente 99% (intervalo de confiança 94,5 a 99%) dos RN sem sépsis. No entanto ainda existem poucos estudos nesta área<sup>[46]</sup>.

A PCR por sua vez é um exame rápido e barato, de fácil interpretação que está disponível em quase todos os hospitais. Apresenta uma boa sensibilidade e especificidade e parece correlacionar-se com a gravidade e mortalidade da sépsis. Além destes fatos, a monitorização diária tem-se mostrado segura na interrupção da antibioterapia após normalização dos valores. Ou seja, a PCR reúne grande parte das características para ser um bom marcador de sépsis<sup>[4]</sup>.

A causa mais comum subjacente ao aumento da PCR são os processos infecciosos. No entanto no RN este marcador pode também aumentar devido a outras causas não infecciosas tais como; a febre materna, o rompimento prematuro das membranas, sofrimento fetal, asfixia perinatal, síndrome da aspiração meconial (SAM), necrose tecidual, hemorragia intracraniana, cirurgia e vacinação recente<sup>[10]</sup>.

Tendo em conta que esta proteína de fase aguda é produzida pelos hepatócitos no fígado, em casos excecionais, os valores da PCR podem ser persistentemente baixos num RN com diagnóstico de sépsis comprovado e acompanhado de falência hepática <sup>[12]</sup>.

Comparativamente poder-se-á afirmar que a PCR e a PCT são marcadores biológicos de sépsis, com capacidade discriminativa muito semelhante no diagnóstico de sépsis nos RN. No entanto a PCT tem certas vantagens comparativamente à PCR, como seja o facto de alterar pouco nas infeções virais e nas doenças inflamatórias sistémicas. Também há maior correlação da PCT com a gravidade da sépsis, apesar dos dois serem bons indicadores no prognóstico têm um comportamento similar após a administração do antibiótico adequado. A determinação simultânea destes dois marcadores, pode aumentar a especificidade do teste, embora aumente também significativamente os custos associados. Os resultados proporcionados pela PCT e PCR são no entanto mais rápidos que o resultado final da hemocultura.

A comparação entre os dois marcadores biológicos – PCT e PCR, encontra-se resumida na tabela 4, onde estão apresentadas as características de ambas como exames complementares de diagnóstico laboratorial.

Tabela 4: Características da PCT e da PCR como exame complementar de diagnóstico laboratorial (adaptada)

Caraterísticas	Procalcitonina (PCT)	Proteína C-reativa (PCR)
Objetivo	Sépsis bacteriana	Infeção e/ou inflamações
Reprodutível	Sim	Sim
Sensível	Sim	Sim
Específico	Sim	Menos
Rápido de obter resultado	≈25 minutos	≈15 minutos
Simplicidade em usar e interpretar	Sim	Sim
Correlaciona-se com a gravidade e mortalidade da sépsis	Sim	Sim
Economicamente	Caro	Barato
Disponibilidade hospitalar	Não está disponível em todos hospitais	Disponível em todos hospitais

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**

## Capítulo II

### 1. Justificação do estudo

Apesar de todos os avanços tecnológicos e científicos, a base do diagnóstico de sépsis neonatal continua a ser a história clínica do RN, apoiada posteriormente pelos resultados de exames complementares de diagnóstico (exames culturais, bioquímicos e de hematologia). O diagnóstico precoce é crucial para uma atempada intervenção, revelando-se um desafio diário para a neonatologia. Alguns marcadores bioquímicos, pela cinética e relativa especificidade que apresentam para os quadros de infeção sistémica têm sido utilizados com relativo sucesso no diagnóstico precoce de sépsis neonatal. No entanto não existe até ao momento, um marcador biológico a 100% sensível e específico de sépsis, recorrendo-se frequentemente à avaliação e correlação de diversos parâmetros.

Desta forma pretende-se com o presente trabalho, reavaliar a utilidade dos marcadores biológicos, PCT e PCR no apoio ao diagnóstico de sépsis no RN. Adicionalmente avaliou-se a existência de uma possível correlação entre o padrão de variação dos referidos marcadores biológicos e a etiologia dos agentes infecciosos.

### 2. Hipótese

A PCT apresenta-se face à PCR como um marcador bioquímico precoce de maior especificidade no diagnóstico de sépsis no RN.

### 3. Objetivos

- **Gerais:** avaliar os níveis séricos de PCT e PCR, duas proteínas de fase aguda, num grupo de recém-nascidos internados.
- **Específicos:** determinar a média, mediana e a distribuição de valores da PCT e PCR nos RN com suspeita de sépsis.

## **4. Material e Métodos**

### **4.1 Aspetos éticos**

O projeto “PCT e PCR no apoio ao diagnóstico de sépsis no recém-nascido”, foi aprovado pelo Conselho de Administração do Centro Hospitalar entre o Douro e Vouga, a 14 de Junho de 2012.

### **4.2 Amostra do estudo**

No período compreendido entre 1 de Janeiro de 2011 e 30 de Abril de 2012, foram avaliados os marcadores bioquímicos PCT e PCR, num total de 945 amostras de soro, com a aplicação dos critérios de inclusão foram considerados válidos para o presente estudo 252 amostras de soro correspondendo efectivamente a 84 RN.

### **4.3 Critérios de inclusão no estudo**

Os critérios de inclusão utilizados no presente estudo foram; amostras de soro apenas de RN colhidos durante o internamento (neonatologia e berçário); que tinham feito as determinações de PCT e PCR efetuadas em simultâneo e em intervalos de tempos diferentes (0h - 24h, 24h - 48h e 48h - 72h de vida); RN para aos quais foram pedidos também no 1º tempo (0-24 horas) hemograma (leucograma) e exame cultural (hemocultura, urina, LCR.....) para identificação do agente etiológico.

A informação clínica – diagnóstico, também foi relevante nos critérios de inclusão, e foi obtido através do sistema informático “APPOLO”. O diagnóstico fica registado neste sistema, no momento que se faz o registo do pedido de análises.

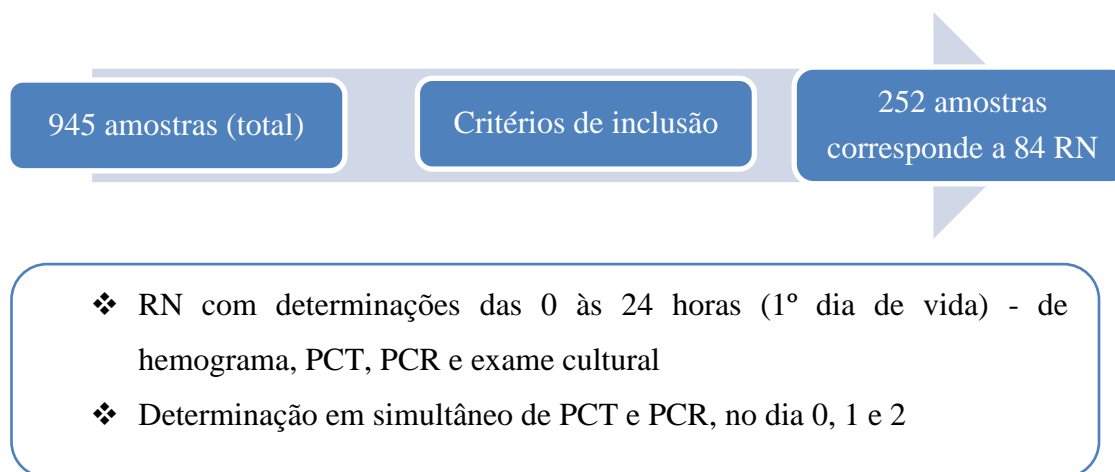


Figura 7: Fluxograma dos critérios de inclusão do estudo.

#### 4.4 Tipo de amostra

As amostras utilizadas no estudo foram de soro colhidas para tubos sem aditivo, através de técnicas de punção venosa, assegurando-se que se formou completamente o coágulo antes de se proceder à centrifugação (3500 rpm durante 10 minutos).

#### 4.5 Doseamento da PCT no laboratório

O método utilizado no laboratório de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga – Unidade de Santa Maria da Feira, é o VIDAS® B•R•A•H•M•S PCT. É um teste automatizado para ser utilizado nos aparelhos da família VIDAS®, que permite a determinação da PCT humana no soro ou no plasma humano, neste quando colhido em tubo de heparina-lítio. A técnica utilizada é a ELFA – Enzyme Linked Fluorescent Assay. O objetivo do teste é determinar a PCT (proteína de fase aguda), marcador biológico que permite a diferenciação específica entre uma infeção bacteriana e outras causas de reações inflamatórias<sup>[47]</sup>.

O princípio do doseamento associa o método imunoenzimático “sandwich” numa etapa com uma deteção final em fluorescência (ELFA). Todas as etapas do teste são realizadas automaticamente pelo equipamento. A amostra depois de centrifugada é colocada

(200µL) no 1º poço da barrete do “kit” do reagente, que contem o anticorpo anti-procalcitonina marcado com fosfatase alcalina (conjugado). A mistura amostra/conjugado é aspirada e depois dispensada no cone do “kit” do reagente. Esta operação permite ao antigénio ligar-se às imunoglobulinas fixadas no cone e ao conjugado, formando assim uma sandwich. Em seguida a etapa de revelação, o substrato (4-metil-umbelifenil fosfato) é aspirado e depois dispensado no cone: a enzima do conjugado catalisa a reação de hidrólise deste substrato num produto (4 metil umbeliferona) cuja fluorescência emitida é medida a 450 nm. O valor do sinal de fluorescência é proporcional à concentração do antigénio presente na amostra. Terminado o teste os resultados são calculados automaticamente pelo aparelho em relação a duas curvas de calibração memorizadas e são expressos em ng/ml. As amostras que apresentam concentrações superiores a 200 ng/ml devem ser novamente doseadas com uma diluição 1/10<sup>[47]</sup>.

Na tabela 5 estabelece-se a relação entre o resultado da PCT e a condição clínica do RN.

Tabela 5: Relação entre o resultado da PCT (ng/ml) e o diagnóstico de sépsis (adaptada) <sup>[29, 30]</sup>

PCT ( ng/ml)	Análise
< 0,5	Possibilidade de infeção bacteriológica local. Infeção sistémica (sépsis) improvável. Reduzido risco de evolução para infeção sistémica grave (sépsis grave).
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis de PCT inferiores a 0,5 ng/ml não excluem a possibilidade de infeção, já que as infeções localizadas (sem sinais sistémicos) podem estar associadas a tais níveis baixos.</li> <li>Além disso, se a medição de PCT for realizada muito precocemente após desafio bacteriológico (geralmente &lt;6 horas), estes valores podem continuar baixos. Neste caso, o PCT deve ser reavaliado 6-24 horas mais tarde.</li> </ul>
> 0,5 e < 2	Possibilidade de infeção sistémica (sépsis), mas sabe-se que várias condições também induzem PCT.
	Risco moderado de evolução para infeção sistémica grave (sépsis grave). O doente deve ser minuciosamente controlado clinicamente e através de reavaliação da PCT dentro de 6-24 horas.
> 2 e < 10	Possibilidade de infeção sistémica (sépsis), a menos que se conheçam outras causas.
	Risco elevado de evolução para infeção sistémica grave (sépsis grave).
> 10	Importante resposta inflamatória sistémica, quase exclusivamente devido a sépsis bacteriológica grave ou choque séptico.
	Elevada probabilidade de sépsis grave ou choque séptico.

Durante os dois primeiros dias de vida os níveis de PCT são fisiologicamente elevados, de modo que durante este período se apliquem amplitudes de referência específicas para tempos de vida diferentes, como se apresenta na tabela 6. Os níveis de PCT situados acima destas amplitudes indicam uma sépsis neonatal precoce<sup>[40]</sup>.

Tabela 6: Amplitude de referência da PCT para RN com um tempo de vida de 0-48 horas<sup>[40]</sup>.

Idade em horas	PCT (ng/ml)
0-6	2
6-12	8
12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2

(Valores de referência retirados da bibliografia, visto que o CHEDV não possui valores de referência para RN de risco).

#### 4.6 Doseamento da PCR em laboratório

O método utilizado no laboratório de Patologia Clínica do Hospital entre o Douro e Vouga é o “MULTIGENT CRP Vario”, para o equipamento ARCHITECT cSystems da casa comercial ABBOTT®. O reagente “MULTIGENT CRP Vario” utiliza o método quantitativo imunoturbidimétrico para determinar o valor da PCR no soro ou plasma humana<sup>[48]</sup>. O objetivo do teste é determinar a PCR, proteína de fase aguda importante no processo infeccioso e/ou inflamatório, após a confirmação do diagnóstico e com o início da terapia a sua monitorização é importante para avaliar a resposta do doente à terapêutica.

O princípio do teste MULTIGENT CRP Vario, é um teste de latex imunoensaio que pode ser feito em amostras de soro ou plasma. Ou seja, quando ocorre reação antígeno-anticorpo entre a PCR existente no soro/plasma e o anticorpo anti-CRP do reagente<sup>[48]</sup>. A combinação antígeno-anticorpo é absorvida pelas partículas de latex ocorrendo a aglutinação, esta é detetada a uma absorvância de 572 nm, a qual é proporcional à quantidade de PCR existente na amostra<sup>[48]</sup>. As possíveis interferências que podem surgir e interferir na leitura são; valor das bilirrubinas alto, valor de hemoglobina elevado. Visto que

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**

é uma técnica que utiliza a turbidimetria tudo o que é possível de aumentar a absorvância interfere e faz aumentar o valor da PCR (resultado falso positivo)<sup>[48]</sup>.

#### **4.7 Análise Estatística**

O sistema informático laboratorial "APPOLO" usado no Serviço de Patologia Clínica do CHEDV, permitiu a recolha de todos os dados que foram posteriormente tratados no programa "Microsoft Excel" e transferidos para o programa estatístico "SPSS versão 19.0".

O sistema informático "APPOLO" é um sistema de gestão global largamente utilizado em laboratórios de análises clínicas. Permite gerir o laboratório com uma única ferramenta aplicacional, pois consiste em módulos para gerir e auxiliar todas as fases de produção, de gestão e financeiras. Ainda tem a possibilidade de exportação de dados para ficheiros "EXCEL", "ACCESS", "CSV", "TXT" e outros. É um sistema versátil e bastante acessível.

Após a recolha de dados no sistema "APPOLO", estes foram analisados no programa "Microsoft Excel" com base em duas técnicas de estatística: a inferência estatística utilizada para verificar se os resultados apoiam a hipótese de investigação, e a estatística descritiva onde se utilizaram métodos para descrever os dados em termos das características mais interessantes<sup>[49]</sup>. A estatística descritiva e a inferência estatística, constituem respetivamente, a primeira e a segunda fase da análise de dados<sup>[49]</sup>. A estatística descritiva é usada para dar sentido aos dados de um estudo, isto quando são recolhidos grandes volumes de informação<sup>[49]</sup>. Uma vez organizados os dados e apresentados numa forma mais acessível, é possível formular as hipóteses, podendo estas serem testadas "*à posteriori*" recorrendo a técnicas apropriadas de inferência estatística<sup>[49]</sup>.

O programa estatístico "SPSS 19.0" (Statistical Package for Social Sciences), é uma ferramenta informática que permite realizar cálculos estatísticos complexos e visualizar os respetivos resultados<sup>[50, 51]</sup>. O "SPSS" é útil para fazer testes estatísticos, tais como os testes da correlação, multilinearidade, e de hipóteses; pode também providenciar ao pesquisador contagens de frequência, ordenar dados, reorganizar a informação, e serve



também como um mecanismo de entrada dos dados, com rótulos para pequenas entradas<sup>[51]</sup>. Assim para desenvolver estas funções, este programa tem duas "vertentes", uma onde ocorre a entrada dos dados e outra para as variáveis, onde podemos seleccionar o nome, tipo, número máximo de letras por células, número de casas decimais, rótulo, largura da célula, alinhamento dentro da célula, e caso se quer ou não que a variável seja nominal ou ordinal. Este programa estatístico é muito popular pela capacidade de trabalhar com bases de dados de grande dimensão e por ter uma linguagem de programação própria<sup>[50, 51]</sup>. O "SPSS" é um software estatístico utilizado em várias áreas científicas: saúde, ciências sociais e humanas, educação, tecnologias, direito e economia<sup>[50]</sup>. A maior vantagem de se utilizar um programa como o SPSS consiste em poder analisar dados quantitativos de muitas formas diferentes.

## 5. Resultados

Na análise dos dados recorreu-se à estatística descritiva por vários motivos; representação gráfica, cálculo das medidas de tendência central, das medidas de dispersão, inferência estatística e pelo estudo de correlação positiva e negativa.

Na figura 8, é apresentada a distribuição por sexo, dos 84 RN estudados, sendo 42% do sexo feminino e 58% do sexo masculino.

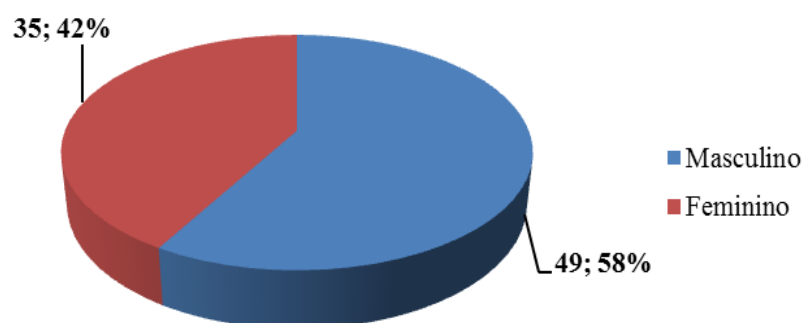


Figura 8: Gráfico relativo à distribuição dos 84 RN com suspeita de sépsis, por sexo.

Os diagnósticos com maior prevalência encontrados à entrada apresentam-se na figura 9, ou seja nas primeiras 24 horas de vida, os diagnósticos com maior prevalência para o síndrome de dificuldade respiratória - SDR com 45 casos, o risco infeccioso com 19 casos e a suspeita de sépsis com 13 casos.

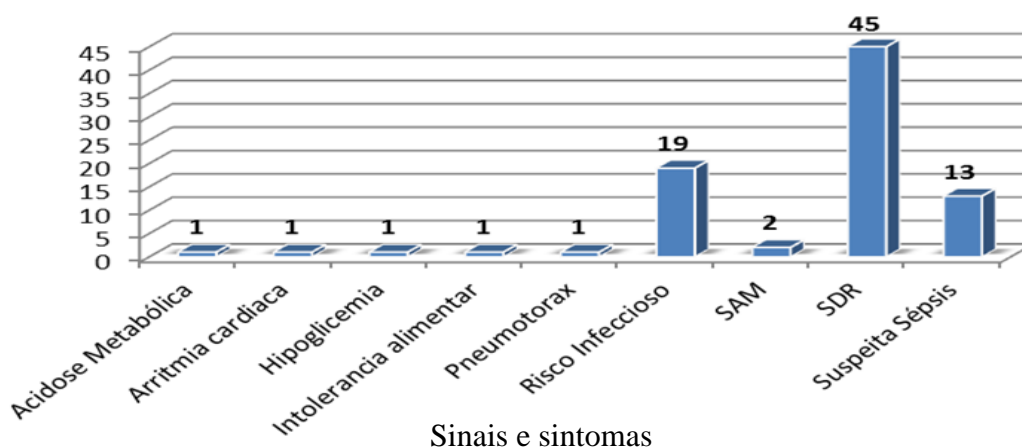


Figura 9: Gráfico relativo à distribuição dos 84 RN de acordo com os dados clínicos apresentados às 24 horas.

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**

Utilizando o “SPSS” para uma análise de estatística descritiva, da frequência e prevalência das patologias nas 252 amostras de soro de RN, foram obtidos os valores que constam na tabela 7.

Tabela 7: Frequências de diagnósticos.

Diagnósticos	Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Acidose Metabólica	3	1,2	1,2	1,2
Arritmia cardíaca	3	1,2	1,2	2,4
Hipoglicemia	3	1,2	1,2	3,6
Intolerância alimentar	3	1,2	1,2	4,8
Pneumotórax	3	1,2	1,2	6,0
Risco Infeccioso	57	22,6	22,6	28,6
SAM	6	2,4	2,4	31,0
SDR	135	53,6	53,6	84,5
Suspeita de Sépsis	39	15,5	15,5	100,0
Total	252	100,0	100,0	

Como é possível observar na figura 10, os níveis séricos da PCT apresentam uma evolução típica, ou seja, os valores são mais elevados entre as 24 e 48 horas, e após o 2.º dia de vida, os valores baixam. Estes dados corroboram com as observações similares noutros trabalhos, o que reforça a ideia que a PCT pode e deve ser utilizada na monitorização da evolução e prognóstico de infeções bacterianas, e serve como meio auxiliar para suspender a antibioterapia<sup>[44, 45]</sup>.

Observam-se no entanto duas exceções ao perfil evolutivo considerado normal da PCT, verificando-se em ambos um aumento linear da PCT:

1. RN que tem como diagnóstico inicial SDR, com PCT, respectivamente de 4,12 ng/ml às 24h (dia 0), 185,63 ng/ml às 24-48h e 296,47 ng/ml de PCT às 48 -72 h, e com uma PCR = 143,4 mg/dl e leucopenia.
2. RN que tem como diagnóstico inicial pneumotórax, com PCT, respectivamente, 0,27 ng/ml às 24h (dia 0), 28,89 ng/ml às 24-48h e 174,3 ng/ml às 48 -72 horas, com uma PCR normal e leucopenia.

Estas exceções devem-se ao fato da PCT ser produzida nas células neuroendócrinas do pulmão.

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**

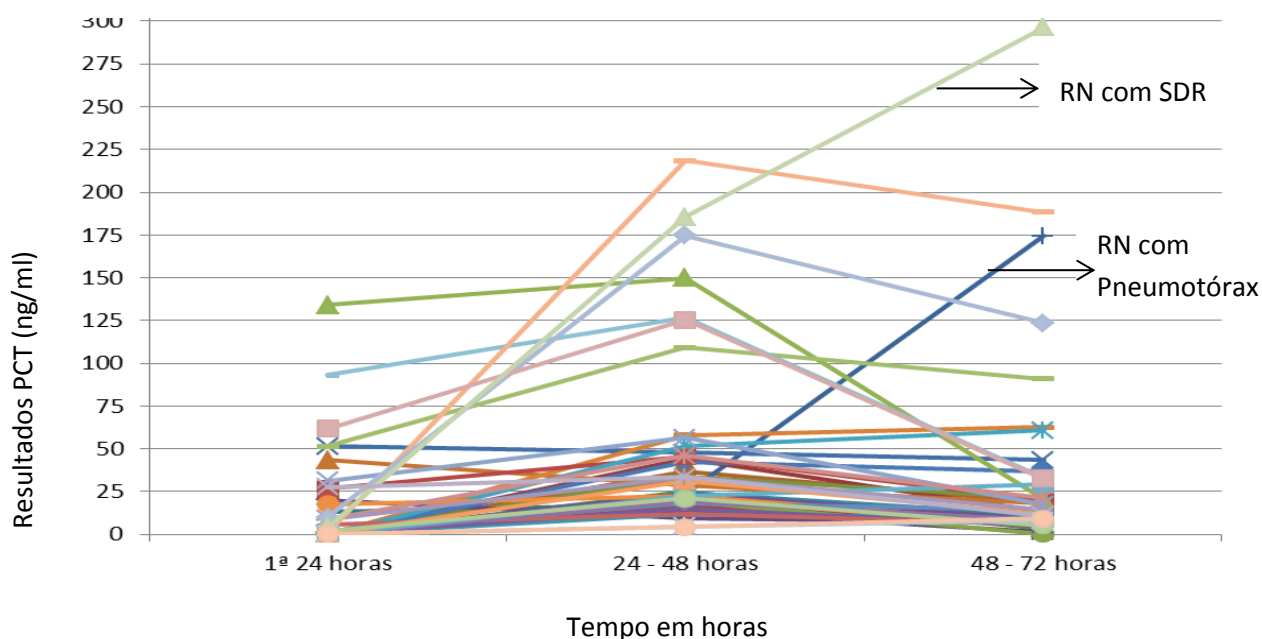
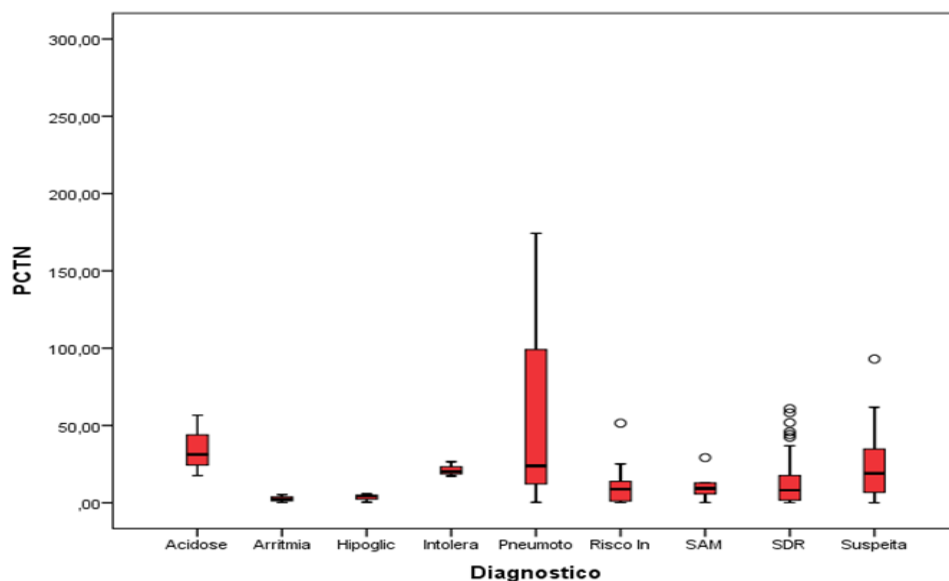


Figura 10: Gráfico que representa a evolução típica do nível sérico da PCT.

Nas figuras 11, 12 e 13 encontram-se representadas, na forma de “box plot” a distribuição dos valores da PCT, da PCR e dos leucócitos, respetivamente por diagnóstico, mostrando a amplitude, o valor máximo e o mínimo, incluindo “outliers”, mediana, percentil 25 e 75.

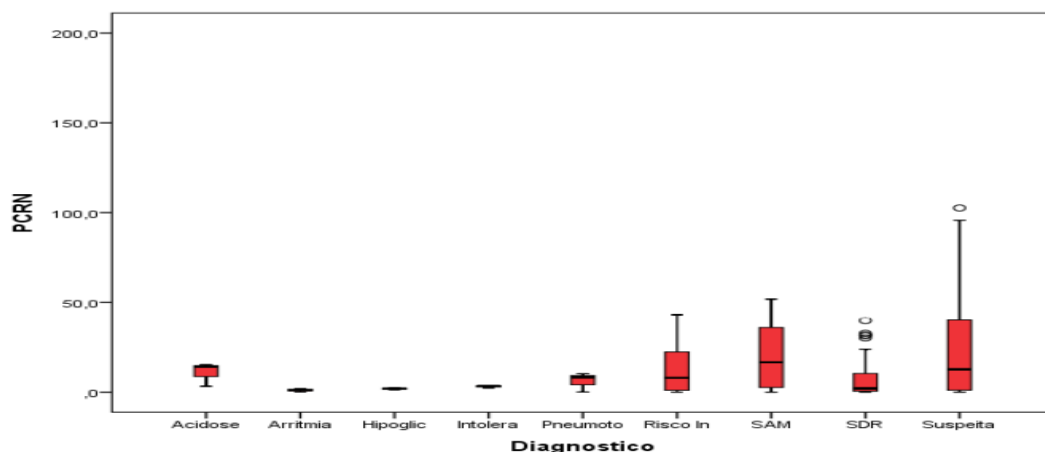
Analisando o gráfico constante na figura 11, e centrando a atenção nos três diagnósticos clínicos mais frequentemente observados, SDR, suspeita de sépsis e risco infeccioso, observamos que as medianas dos valores de PCT são praticamente equivalentes. No entanto ao contrário do que seria expetável, o intervalo interquartil no SDR é menor provavelmente devido ao elevado número de “outliers”.



**Figura 11:** Gráfico “box plot” com a distribuição dos valores dos PCT, por diagnóstico.

Legenda: Acidose metabólica; Arritmia cardíaca; Hipoglicémia; Pneumotórax; Risco Infecioso; SAM -Síndrome aspiração meconial; SDR - Síndrome dificuldade respiratória; Suspeita de sépsis.

Pela análise da figura 12, verifica-se que os níveis de PCR no diagnóstico de SDR apresentam valores de medianas mais baixas. Por outro lado, o intervalo entre o valor máximo e o mínimo é maior na suspeita de sépsis que poderá ser explicado pelo fato da PCR ser uma proteína de fase aguda.

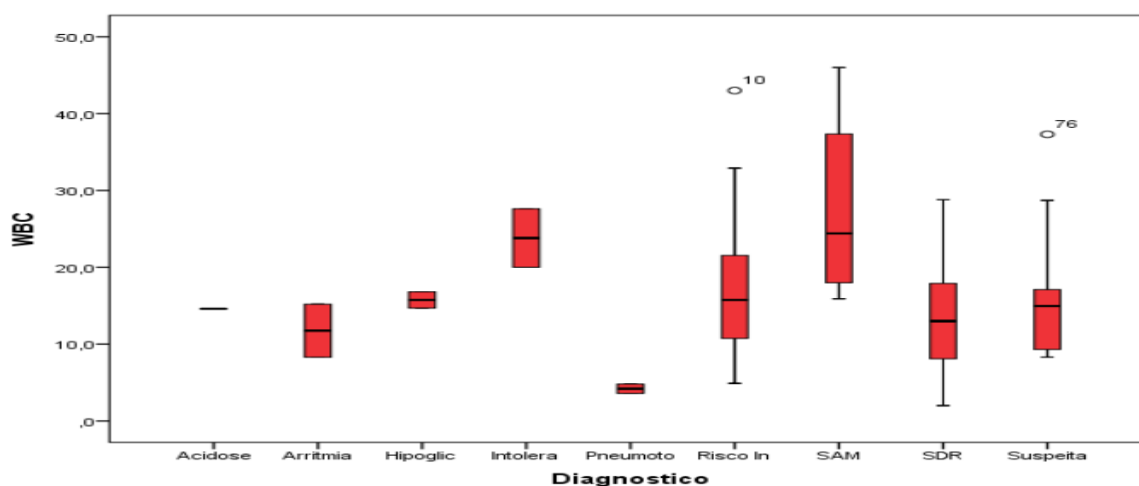


**Figura 12:** Gráfico “box plot” representando a distribuição dos valores dos PCR, por diagnóstico.

Legenda: Acidose metabólica; Arritmia cardíaca; Hipoglicémia; Pneumotórax; Risco Infecioso; SAM -Síndrome aspiração meconial; SDR - Síndrome dificuldade respiratória; Suspeita de sépsis.

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**

Analizando a distribuição dos valores dos leucócitos relativamente aos diferentes diagnósticos, verificamos que síndrome de aspiração meconial (SAM) e situações de intolerância alimentar apresentam valores medianos de PCR mais elevados (figura 13). Por sua vez situações de SDR, risco infeccioso e suspeita de sépsis apresentam valores equivalentes.



**Figura 13:** Gráfico “box plot” representando a distribuição dos valores dos leucócitos, por diagnóstico.

Legenda: Acidose metabólica; Arritmia cardíaca; Hipoglicémia; Pneumotórax; Risco Infeccioso; SAM -Síndrome aspiração meconial; SDR - Síndrome dificuldade respiratória; Suspeita de sépsis

Na tabela 8, encontram-se resumidos os resultados referentes aos 84 RN com tempo de vida entre as 0 e 24 horas (1º dia de vida). As médias obtidas foram; de 10,45 ng/ml para a PCT, 7,13 mg/dl para a PCR e  $14,99 \times 10^9/\mu\text{l}$  Leucócitos, estando estes valores dentro dos intervalos considerados normais para os três parâmetros.

Tabela 8: Medidas de tendência central e de medidas de dispersão, para os 84 RN no tempo 0-24 horas.

Estatística descritiva							
	N	Intervalo	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão	Variância
PCT	84	133,94	0,02	133,96	10,45	24,47	598,87
PCR	84	102,6	0,01	102,6	7,13	17,64	311,41
WBC	84	46,0	,0	46,0	14,99	8,68	75,46
Valid N (listwise)	84						

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**

A tabela 9 refere-se aos 84 RN no período de vida das 24-48 horas (2.º dia de vida), as médias obtidas foram, respectivamente, de 32,87 ng/ml para a PCT, 16,24 mg/dl para a PCR e  $14,97 \times 10^9/\mu\text{l}$  leucócitos, aqui verificam-se valores patológicos na PCT e na PCR, e para os leucócitos um valor normal.

Tabela 9: Medidas de tendência central e de medidas de dispersão, para os 84 RN nas 24 - 48 horas.

Estatística descritiva							
	N	Range	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	Variância
PCT	84	218,24	0,22	218,46	32,87	45,41	2061,82
PCR	84	105,9	0,8	106,7	16,24	21,88	478,72
WBC	68	33,5	3,8	37,3	14,97	7,47	55,79
Valid N (listwise)	68						

Na tabela 10, os valores referentes aos 84 RN no período das 48-72 horas (3.º dia de vida), temos médias, respectivamente de 23,17 ng/ml para a PCT, 17,87 mg/dl para a PCR, sendo ambos valores patológicos.

Tabela 10: Medidas de tendência central e de medidas de dispersão, para os 84 RN nas 48 - 72 horas.

Estatística descritiva							
	N	Range	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	Variância
PCT	84	296,27	0,20	296,47	23,13	44,78	2005,54
PCR	84	197,8	0,2	198,0	17,87	31,93	1019,54
Valid N (listwise)	83						

Relativamente ao total das amostras cujos resultados se apresentam na tabela 11, obtiveram-se as seguintes médias, 22,19 ng/ml para a PCT, 13,74 mg/dl para a PCR e  $14,98 \times 10^9/\mu\text{l}$  Leucócitos, sendo um valor normal para os leucócitos, mas valores patológicos para a PCT e PCR.

Tabela 11: Medidas de tendência central e de medidas de dispersão para o total das amostras.

Estatística descritiva							
	N	Range	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	Variância
PCTN	252	296,45	0,02	296,47	22,1928	40,35225	1628,304
PCRN	252	198,0	0,01	198,0	13,744	24,8729	618,663
WBC	152	46,0	3,6	46,0	14,986	8,1386	66,237
Valid N (listwise)	152						

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**

De forma a poder avaliar a concordância entre os parâmetros estudados – PCT e PCR foi calculado o Índice Kappa (IK) que representa uma medida de reprodutibilidade para variáveis categóricas. É uma medida que expressa a consistência ou a concordância de resultados quando os parâmetros em estudo são repetidos em condições idênticas. Após o cálculo de IK, o valor obtido corresponde a uma escala de concordância tal como apresentado na tabela 12, o mínimo da escala é definido como “Pobre” e o máximo é definido como “Excelente”.

Tabela 12: Concordância com o valor de Kappa.

<b>Valor de kappa</b>	<b>Concordância</b>
<b>0</b>	Pobre
<b>0 – 0,20</b>	Ligeira
<b>0,21 – 0,40</b>	Considerável
<b>0,41 – 0,60</b>	Moderada
<b>0,61 – 0,80</b>	Muito bom
<b>0,81 – 1</b>	Excelente

Na tabela 13, são apresentados os números de amostras que tiveram resultados negativos e positivos dos parâmetros estudados – PCT e PCR, de forma a obter a concordância no tempo das 0 às 24 horas (1º dia). Pode-se verificar que existe um maior número de resultados negativos, porque a maioria das determinações são executadas nas primeiras 6 horas de vida do RN, e pela cinética das proteínas em estudo estas só aumentam em circulação após 6 horas.

A partir do cálculo do Índice Kappa para o 1º dia, verifica-se que a concordância é moderada (IK=0,51).



Tabela 13: Índice Kappa das 0-24 horas (1.º dia de vida) entre PCT e PCR.

		PCR		
		Negativo	Positivo	
PCT	Negativo	29	41	70
	Positivo	0	14	14
		29	55	84

$$\text{Índice de Kappa} = \frac{29 + 14}{84} = 0,51$$

A tabela 14 diz respeito ao intervalo das 24 às 48 horas (2º dia), da interpretação da tabela verifica-se um aumento do número de positivos/positivos, estando de acordo com a cinética das proteínas que é semelhante nas duas proteínas para a PCT e PCR. O Índice Kappa (IK=0,49) ao segundo dia é moderado.

Tabela 14: Índice Kappa das 24-48 horas (2.º dia de vida) entre PCT e PCR.

		PCR		
		Negativo	Positivo	
PCT	Negativo	11	34	45
	Positivo	9	30	39
		20	64	84

$$\text{Índice de Kappa} = \frac{11+30}{84} = 0,49$$

Pela observação da tabela 15 verificamos que o número de duplos positivos é de 59. Este aumento às 48-72 horas deve-se ao fato da amostragem ser constituída por uma população de RN pré-termo, na sua maioria com suspeita de infeção bacteriana sendo possível que a cinética se altere. Índice Kappa (IK=0,79) ao 3º dia, diz respeito a uma concordância de “muito bom”.

Tabela 15: Índice Kappa das 48-72 horas (3.º dia de vida) entre PCT e PCR.

		PCR		
		Negativo	Positivo	
PCT	Negativo	5	4	9
	Positivo	16	59	75
		21	63	84

$$\text{Índice de Kappa} = \frac{5 + 59}{84} = 0,79$$

Com uma concordância de “moderado” no 1.º e 2.º dia e de “muito bom” no 3.º dia, podemos dizer que tanto a PCT e PCR podem ser utilizadas na clínica como bons marcadores de sépsis ou de infeção bacteriana.

Em relação aos exames culturais realizados nas primeiras 24 horas e através da análise da figura 14, podemos observar que foram negativos quase para a totalidade das amostras. Ou seja, 99% de negativos que correspondem a 98% de hemoculturas, 1% a exame culturais do LCR e 1% a uroculturas. O único resultado positivo (1%) observado diz respeito a uma hemocultura, na qual foi isolado e identificado um *Streptococcus agalactiae*.

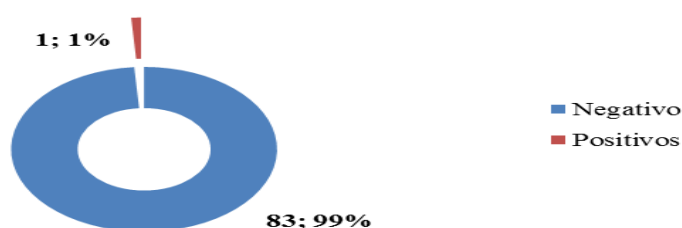


Figura 14: Frequência dos 84 exames culturais estudados.

Na tabela 16, estão representados em termos estatísticos os resultados dos exames culturais, negativos (N) e positivos (P).

Tabela 16: Frequências dos exames culturais.

Exame Culturais					
Resultados		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem cumulativa
Validos	Sem pedidos	168	66,9	66,9	66,9
	N	83	32,7	32,7	99,6
	P	1	,4	,4	100,0
	Total	252	100,0	100,0	

## 6. Discussão

A PCT e a PCR, são marcadores biológicos que se encontram frequentemente elevados aquando de uma alteração homeostática, como por exemplo a que se verifica num processo infeccioso/inflamatório<sup>[9]</sup>. Os resultados obtidos no presente estudo corroboram com as observações anteriores, mostrando que as proteínas de fase aguda PCT e a PCR em conjugação com uma cuidadosa avaliação clínica, fornecem informação de grande valia no diagnóstico de sépsis no RN<sup>[13]</sup>. A confirmação do diagnóstico de sépsis deve ser feita com base na adequada avaliação clínica, nos sinais e sintomas do RN e através da realização do exame cultural, cujo resultado permite a identificação do agente etiológico responsável pela infeção<sup>[13]</sup>.

Da totalidade de pacientes inicialmente abrangidos no presente estudo, foram considerados válidos por respeito aos critérios de inclusão previamente definidos 84 RN, correspondendo a um total de 252 amostras de soro analisadas. Dos 84 RN considerados, 42% eram do sexo feminino e 58% do sexo masculino. Uma vez que a condição inicial definida como principal critério de inclusão no estudo se prendia com a observação laboratorial de níveis elevados de PCT e/ou PCR apenas uma parte das amostras diziam respeito a solicitações com base em diagnóstico clínico de sépsis. Deste modo analisando a prevalência dos diagnósticos clínicos para os quais se verificaram a nível laboratorial valores elevados de PCT e/ou PCR verificamos que 45 dos casos vinham referenciados como SDR, 19 casos risco infeccioso, 13 casos de suspeita de sépsis e 2 casos de SAM.

Pelos resultados obtidos no presente estudo, verificamos que contrariamente aos valores de PCT e PCR que se mantêm elevados nos três intervalos temporais analisados, as contagens de leucócitos mantêm-se dentro de valores normais. Os valores normais dos leucócitos, é porque nas primeiras 12 a 18 horas de vida há um aumento progressivo de leucócitos, este é um parâmetro com interesse reduzido no diagnóstico de sépsis<sup>[6]</sup>. Através da estatística de inferência – Índice Kappa (IK), pôde-se analisar a concordância nos diferentes tempos dos dois parâmetros - PCT e PCR. Nos dois primeiros dias o IK (1º dia IK=0,51 e no 2º dia IK=0,49) correspondeu a uma concordância - “moderada”. No 3º dia o IK (IK=0,79) indicou uma concordância - “muito boa”. Com base na bibliografia, a possível justificação para que o IK tenha uma concordância “moderada” nos dois primeiros dias de

vida, está relacionado com a cinética e a semi-vida das proteínas. Atendendo a que a primeira colheita é efetuada no primeiro dia de vida (entre as 0 e as 24 horas de vida) e que a PCT e a PCR aumentam normalmente entre as 6 e as 8 horas, após o insulto é expectável que o número de duplos positivos aumente consideravelmente do primeiro para o segundo dia. Ao terceiro dia a concordância entre a PCT e a PCR é ainda mais exacerbada, apresentando um  $IK = 0,79$  correspondente a “muito bom”. Estes dados vão ao encontro de observações anteriores em que foi claramente demonstrada a validade e utilidade clínica da PCT e PCR como bons marcadores precoces de sépsis ou infeção bacteriana<sup>[13]</sup>.

Relativamente aos exames culturais pedidos nas primeiras horas de vida dos 84 RN considerados no presente estudo, os resultados obtidos foram predominantemente negativos: 99% Negativos (correspondendo a 98% hemoculturas, 1% a exame culturais do LCR e 1% uroculturas). Apenas foi observado um resultado positivo, dizendo respeito a uma hemocultura na qual o agente patogénico isolado e identificado foi um *Streptococcus agalactiae*. Estes resultados apoiam estudos anteriores, onde a valia dos exames culturais incluídos no protocolo inicial da avaliação de sépsis neonatal é fortemente questionada. Dado o elevadíssimo índice de falsos negativos e aos custos relativamente elevados que acarretam, este tipo de exames apresenta uma relação custo-benefício bastante reduzida. Acresce ao atrás exposto um tempo de resposta bastante elevado, sendo que na melhor das condições os primeiros resultados só são obtidos passadas 24 a 48 horas.

Questiona-se o fato dos diagnósticos; suspeita de sépsis, SDR e risco infeccioso, as patologias que suscitaram o pedido do protocolo inicial (PCT, PCR, leucócitos e exame cultural). E sendo a sépsis uma infeção bacteriana generalizada, que implica a existência do pedido de um exame cultural, seja ele uma hemocultura ou um exame do LCR, pois só assim se pode chegar ao diagnóstico de infeção, porque é que 99% dos resultados são negativos. Confrontando estes resultados obtidos (99% de exames culturais negativos) com os dados bibliográficos, que referem 50% a 80% de hemocultura positivas<sup>[1]</sup>. Podemos estar perante falsos positivos, motivados por uma má prática na colheita das hemoculturas; colhido apenas uma hemocultura, provável volume insuficiente, possível antibioterapia prévia.

## **7. Conclusão**

Em suma, perante os resultados obtidos no presente trabalho, podemos concluir que devido à sua rápida cinética após estímulo imunológico, a PCT e PCR se evidenciam como marcadores biológicos uteis no apoio ao diagnóstico de sépsis ou de infeção bacteriana no RN. Estes marcadores pela sua precocidade permitem uma resposta em tempo útil inferior ao tempo necessário para a identificação do agente etiológico por exame cultural. Por outro lado, os resultados por nós obtidos sustentam as crescentes dúvidas acerca da utilidade/validade dos exames culturais, atendendo a que apenas 1% deu resultado positivo. Estes dados realçam a necessidade de no futuro, serem aplicadas técnicas mais rápidas e fiáveis como por exemplo técnicas de biologia molecular. Estas técnicas permitirão a genotipagem, com caracterização e identificação do agente etiológico em tempos bastante curtos, representando deste modo um grande avanço na contribuição dos exames complementares laboratoriais no diagnóstico precoce de sépsis.

## 8. Bibliografia

1. Reynoso, P.T., *Aspectos actuales del shock séptico*. 3ª, ed. MEDIJET 2001, Barcelona.
2. Vincent, J.L., *Definition of Sepsis and Non-infectious Systemic Inflammation SIRS*, ed. Copyright2009.
3. Levy, M., M. Fink, and J. Marshall, 2001 *SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med 2003. **31**(No. 4).
4. Meisner, M., *Procalcitonin (PCT) A new, innovative infection parameter Biochemical and clinical aspects*. 3.revised and expanded edition ed. 3ª, ed. Thieme2000, New York: Stuttgart.
5. DGS, *Criação e Implementação da Via Verde de Sépsis (VVS)*, M.d. Saúde, Editor 06 de Janeiro de 2010, Departamento da Qualidade na Saúde/Divisão da Qualidade Clínica e Organizacional - Miguel Soares de Oliveira: Alameda D. Afonso Henriques, 45 - 1049-005 Lisboa - Portugal.
6. Póvoa, P., A. Carneiro, and O. Ribeiro, *Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study)*. Crit Care Med, 2009(37): p. 410-6.
7. Angus, D., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med, 2001(29): p. 1303-10.
8. Tiwari, S. and S. Vikrant, *Sepsis and the Kidney*. Journal of Indian Academy of Clinical Medicine, 2008. **5**(1): p. 44-53.
9. Barbosa, A.P., C. Pinheiro, and O. Rigato, *Criteria for Inflammatory Response Diagnosis and Monitoring*. RBTI - Revista Brasileira Terapia Intensiva, Abril/Junho 2004. **Volume 16** ( Número 2): p. 105-108.
10. Meeran, H. and M. Messent, *The systemic inflammatory response syndrome*. Trauma, 2001. **89**(3): p. 89-100.
11. Marshall, J.C., R.V. Maier, and M. Jimenez, *Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review*. Crit Care Med 2004. **32**(11 (Suppl.)): p. S513-526.
12. Silveira, R., C. Giacomini, and R.S. Procianoy, *Sepse e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos*, in *Rev Bras Ter Intensiva*2010. p. 280-290.
13. Sucilathangam, G., K. Amuthavalli, and G. Velvizhi, *Early Diagnostic Markers for Neonatal Sepsis: Comparing Procalcitonin (PCT) and C-Reactive Protein (CRP)*. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2012 May (Suppl-2). **6**(4): p. 627-631.
14. Rabello, L.S.C.F., M.d.M. Rosolem, and J.V. Leal, *Understanding the PIRO concept: from theory to clinical practice – Part 1*, in *Rev Bras Ter Intensiva*2009: Rio Janeiro. p. 425-431.
15. Rosolem, M.M., L.S. Rabello, and J. Leal, *Understanding the PIRO concept: from theory to clinical practice – part 2* in *Rev. bras. ter. intensiva* 2010: São Paulo. p. 64-68.
16. Boechat, A.L. and N.O. Boechat, *Sepsis: diagnosis and treatment*, in *Rev Bras Clin Med*2010 set-out: São Paulo. p. 420-7.
17. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Crit Care Med, 1992. **20**(6): p. 864-74.

18. Levy, M., M. Fink, and J. Marshall, *SCCM/ESICM/ACCP/ ATS/SIS 2001 International Sepsis Definitions Conference*, in *Crit Care Med* 2003, 31. p. 1560-6.
19. Goldstein, B., B. Giroir, and C.P. Sepsis., *Internacional pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. Pediatric Critical Care Medicine, 2005. **6**(1): p. 2-8.
20. Instituto Nacional de Saúde, D.R.J., Observatório Nacional da Saúde (ONSA), *ORIENTAÇÕES PARA A ELABORAÇÃO DE UM MANUAL DE BOAS PRÁTICAS EM BACTERIOLOGIA*, M.d. Saúde, Editor 2004, Programa Nacional de Controlo de Infecção.
21. Cianciarullo, M.A., I.C. Costa, and M.E.J. Ceccon, *Novos x antigos marcadores de infecção no diagnóstico de sepse neonatal: visão crítica*, in *PEDIATRIA* 2008: São Paulo. p. 107-117.
22. Póvoa, P., *Biomarcadores no Diagnóstico de Infecção e Sepsis*, in *Rev Port Med Int* 2010: Hospital São Francisco Xavier, Portugal. p. 31-41.
23. Miura, E., R. Silveira, and R. Procianoy, *Sepse neonatal: diagnóstico e tratamento*. Jornal de Pediatria, 1999. **75**(Supl 1): p. 57-62.
24. Lane, P., N. Rachelle, and D. Ambruso, *Current Pediatric Diagnosis & Treatment*, in *Hematologic Disorders*, McGraw-Hill, Editor 2003. p. 882-890.
25. Bifano, E., *Traditional and nontraditional approaches to the prevention and treatment of neonatal anemia* in *Neoreviews* 2000. p. 69-73.
26. Roberts, A. and N. Murray, *Management of thrombocytopenia in neonates* British Journal of Haematology, 1999. **105**: p. 864-870.
27. Couto, A., R. Ferreira, and F. Monteiro, *Gases no Sangue da Fisiologia à Clínica*. 1ª, ed. L.-E. Técnicas 2001, Lisboa.
28. ZAVARIZ, S.M.R., C.E. LEITE, and M.G.S. PIRES, *Marcadores laboratoriais do choque séptico*, in *Scientia Medica* Jan/Mar 2006, PUCRS: Porto Alegre. p. 29-37.
29. Lam, H.S. and P.C. Ng, *Biochemical markers of neonatal sepsis*. Pathology, 2008. **40**(2): p. 141-8.
30. Ceccon, M.E.J.R., *Novas Perspectivas na Sepse Neonatal*, in *Pediatria* 2008: São Paulo. p. 198-202.
31. ABBAS, A.K., A.H. LITCHMAN, and J.S. POBER, *Cellular and molecular immunology*, ed. ed. Vol. Cytokines. 1994, Philadelphia: Saunders. 21.
32. Silva, A.V.R.d. and F.S. Machado, *Procalcitonina e Proteína C Reativa como Indicadores de Sepse*, in *RBTI - Revista Brasileira Terapia Intensiva* Agosto de 2005: São Paulo. p. 212-216.
33. Silva, M.O., J.M.S. Júnior, and E.V. Campos, *Procalcitonina em Teste Semi-Quantitativo e Proteína C Reativa na Avaliação de Pacientes em Pós-Operatório Internados em UTI*, in *RBTI - Revista Brasileira Terapia Intensiva* Novembro de 2005: São Paulo. p. 230-233.
34. Assicot, M., C. Bohuon, and D. Gendrel, *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection*. The Lancet, 1993. **341**(8844): p. 515-518.
35. Linscheid, P., D. Seboek, and D. Schaer, *Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes*, in *Crit Care Med* 2004. p. 1715-1721.
36. Becker, K.L., R. Snider, and E.S. Nylen, *Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations*. Crit Care Med, 2008. **36**(3): p. 941-52.



37. Fioretto, J.R., F.d.C. Borin, and R.C. Bonatto, *Procalcitonin in children with sepsis and septic shock*. *Jornal de Pediatria*, 2007. **83**(4): p. 323-328.
38. Rossum, A.v., *Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children* *Lancet Infect Dis*, 2004. **Oct**; **4**(10): p. 620-30.
39. Mimoz, O., J. Benoist, and A. Edouard, *Procalcitonin and C-reactive protein during the early post traumatic systemic inflammatory response syndrome*. *Intensive Care Med*, 1998. **24**: p. 185-88.
40. Jérôme, P., M. Michael, and L. Alain, *Guia para utilização clínica da Procalcitonina (PCT)*, in *Diagnóstico e Monitorização da Sepsis*, B.-R.-A.-H.-M.-S. GmbH, Editor Janeiro 2011, Thermo Scientific: Alemanha.
41. Mold, C., D. Clos, and E. Markham, *Serum amyloid P component binds to Fcγ receptors and opsonizes particles for phagocytosis*. *The Journal of Immunology*, 2001. **166**: p. 6735-6741.
42. Andriolo, A., R. Costa, and N. Novo, *Pró-calcitonina e proteína C reativa em processos infecciosos graves*. *J Bras Patol Med Lab*, Junho 2004. **40**(3): p. 169-174.
43. Tillet, W. and T. Francis, *Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus*. *J Exp Med*, 1930. **52**: p. 561-571.
44. Auriti, C., E. Fiscarelli, and M. Ronchetti, *Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis*. *Dis Child Fetal Neonatal*, 2009 Sep. **97**(5): p. 368-370.
45. Naher, B., M. Mannan, and K. Noor, *Role of serum procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis*. *Med Res Counc Bull*, 2011 Aug. **37**(2): p. 40-6.
46. Lindbaek, M. and P. Hjortdahl, *C-reactive protein in general practice. An important diagnostic tool in infections*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1998. **118**(8): p. 1176-9.
47. B-R-A-H-M-S, *PCT sensitive KRYPTOR*, I.d. utilização, Editor 2008: Alemanha.
48. ABBOTT, *MULTIGENT CRP Vario*, July 2010: Wiesbaden, Germany.
49. Hicks, C.M., *Métodos de Investigação para Terapeutas Clínicos, concepção de projectos de aplicação e análise*, ed. ed.2006, Loures: LUSOCIÊNCIA. 37-55.
50. BRYMAN, A. and D. CRAMER, *Análise de dados em ciências sociais: Introdução às técnicas utilizando o SPSS*, ed. Celta1990, Oeiras.
51. Pereira, A., *Guia prático de utilização do SPSS: Análise de dados para ciências sociais e Psicologia*, ed. Sílabo2006, Lisboa.



## 9. Anexos

Tabela 17: Dados recolhidos do sistema informático “Appolo”

RN	Sexo	Idade (em dias)	PCT (ng/ml)	PCR (mg/dl)	Exame cultural	Diagnóstico	WBC (x10 <sup>9</sup> /μl)
1	F	0	1,37	0,2	N	SDR	15,7
	F	1	21,88	1,2		SDR	13,4
	F	2	11,01	0,9		SDR	
2	M	0	0,5	0,1	N	SDR	9,1
	M	1	5,98	6		SDR	9,6
	M	2	13,85	50,9		SDR	
3	M	0	0,21	0	N	SDR	22,7
	M	1	25,12	1,2		SDR	15,7
	M	2	3,36	0,3		SDR	
4	F	0	0,17	0,1	N	Risco Infecioso	43
	F	1	13,92	3,7		Risco Infecioso	32,9
	F	2	1,57	2,9		Risco Infecioso	
5	M	0	12,97	18,6	VRP	Risco Infecioso	0
	M	1	17,41	31,4		Risco Infecioso	20,8
	M	2	8,67	22,9		Risco Infecioso	
6	M	0	0,02	0,2	N	Suspeita Sépsis	11,1
	M	1	36,61	8,2		Suspeita Sépsis	8,5
	M	2	18,96	3,3		Suspeita Sépsis	

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico de sépsis no recém-nascido.**

7	F	0	0,13	0,2	N	Risco Infeccioso	17,4
	F	1	13,61	43,1		Risco Infeccioso	22,3
	F	2	4,35	35,6		Risco Infeccioso	
8	M	0	0,27	0,1	N	Pneumotorax	3,6
	M	1	23,89	8,3		Pneumotorax	4,8
	M	2	174,3	10,3		Pneumotorax	
9	M	0	0,17	0,2	N	SDR	16,9
	M	1	15,71	8,5		SDR	11,2
	M	2	4,77	5,1		SDR	
10	M	0	0,2	0	N	SAM	46
	M	1	29,17	6,8		SAM	28,7
	M	2	12,81	2,7		SAM	
11	F	0	0,11	0,1	N	SDR	13
	F	1	44,1	22,8		SDR	16,4
	F	2	13,19	8,7		SDR	
12	M	0	0,2	0,3	N	SDR	25,1
	M	1	15,97	2,7		SDR	25,3
	M	2	6,61	4,5		SDR	
13	F	0	0,28	0,1	N	SDR	27,8
	F	1	33,61	21,9		SDR	5,8
	F	2	21,55	22,5		SDR	
14	M	0	0,12	0,1	N	Risco Infeccioso	13,1
	M	1	14,85	1,3		Risco Infeccioso	13,4
	M	2	1,08	0,5		Risco Infeccioso	

15	F	0	20,23	75,1	N	Suspeita Sépsis	14,8
	F	1	9,33	61,8		Suspeita Sépsis	9,3
	F	2	6,9	43,6		Suspeita Sépsis	
16	F	0	0,18	0,1	N	Risco Infeccioso	10,6
	F	1	24,33	1,6		Risco Infeccioso	18,5
	F	2	11,12	2,7		Risco Infeccioso	
17	F	0	0,13	0,1	N	Risco Infeccioso	8,5
	F	1	7,1	12,8		Risco Infeccioso	10,7
	F	2	5,01	9,2		Risco Infeccioso	
18	M	0	5,68	2	N	Hipoglicemia	16,8
	M	1	4,3	1,4		Hipoglicemia	14,7
	M	2	0,36	2,5		Hipoglicemia	
19	M	0	43,5	102,6	N	Suspeita Sépsis	15,2
	M	1	28,67	95,7		Suspeita Sépsis	16,2
	M	2	18,41	72,5		Suspeita Sépsis	
20	F	0	8,1	10,5	N	SDR	27,1
	F	1	12,36	14,7		SDR	20,3
	F	2	1,17	5,4		SDR	
21	M	0	51,42	12,9	N	Suspeita Sépsis	17,2
	M	1	47,86	15,3		Suspeita Sépsis	9,3

	M	2	43,5	10,8		Suspeita Sepsis	
22	F	0	0,2	0,1	N	Risco Infecioso	13,5
	F	1	78,82	8,7		Risco Infecioso	8,2
	F	2	78,82	10,7		Risco Infecioso	
23	M	0	0,56	0,4	N	SDR	17,7
	M	1	16,53	1,8		SDR	14
	M	2	8,74	1,9		SDR	
24	F	0	0,34	0,1	N	Risco Infecioso	26,9
	F	1	19,68	23		Risco Infecioso	27,9
	F	2	0,2	23		Risco Infecioso	
25	M	0	0,2	0,1	N	Arritmia cardíaca	15,2
	M	1	5,26	2		Arritmia cardíaca	8,3
	M	2	2,2	1,3		Arritmia cardíaca	
26	M	0	0,18	0,1	N	Suspeita Sepsis	25,7
	M	1	0,22	2,6		Suspeita Sepsis	37,3
	M	2	0,22	7,1		Suspeita Sepsis	
27	F	0	8,72	24,7	N	Risco Infecioso	15,6
	F	1	7,41	23,6		Risco Infecioso	4,9
	F	2	2,61	10,4		Risco Infecioso	
28	M	0	12,75	3,8	N	Risco Infecioso	11,4

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico de sepsis no recém-nascido.**

	M	1	14,11	2,5		Risco Infeccioso	11,6
	M	2	1,94	1,8		Risco Infeccioso	
29	M	0	0,69	0,4	N	SDR	3,6
	M	1	5,15	10,4		SDR	8,1
	M	2	3,7	4,3		SDR	
30	M	0	0,65	0	N	SDR	19,6
	M	1	24,03	9,6		SDR	17,9
	M	2	9,13	18,2		SDR	
31	M	0	12,28	1,1	N	Risco Infeccioso	18,3
	M	1	6,42	1,1		Risco Infeccioso	14,5
	M	2	0,35	1		Risco Infeccioso	
32	F	0	0,2	0	N	Risco Infeccioso	11,5
	F	1	11,77	12,1		Risco Infeccioso	10,6
	F	2	9,23	8,5		Risco Infeccioso	
33	F	0	0,2	0	N	Risco Infeccioso	6,1
	F	1	58,07	15,7		Risco Infeccioso	5
	F	2	62,63	10		Risco Infeccioso	
34	F	0	0,2	0,1	N	SDR	4
	F	1	42,32	10,4		SDR	8,2
	F	2	36,8	7,4		SDR	
35	F	0	10,14	12,4	N	Risco Infeccioso	31,2
	F	1	12,96	28,8		Risco	25,4

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**

						Infeccioso	
	F	2	5,2	12,2		Risco Infeccioso	
36	M	0	26,85	1	N	Suspeita Sépsis	14,5
	M	1	45,66	0,9		Suspeita Sépsis	13,1
	M	2	20,11	0,2		Suspeita Sépsis	
37	F	0	17,13	1	N	SDR	11,3
	F	1	19,38	2,1		SDR	13,3
	F	2	16,34	4,7		SDR	
38	F	0	0,32	0,2	N	SDR	3,9
	F	1	11,8	14,7		SDR	5,5
	F	2	11,8	14,7		SDR	
39	M	0	0,56	0,1	N	SDR	10,4
	M	1	13,89	0,9		SDR	9,7
	M	2	12,62	0,9		SDR	
40	M	0	129,38	64,3	N	SDR	8,5
	M	1	200	106,7		SDR	28,5
	M	2	58,17	42,5		SDR	
41	F	0	0,3	0,9	N	SDR	19,1
	F	1	17,24	31,8		SDR	25,5
	F	2	12,03	20,8		SDR	
42	M	0	4,84	0,5	N	SDR	2,7
	M	1	6,69	13		SDR	3,8
	M	2	4,79	5		SDR	
43	M	0	133,96	31,5	N	SDR	8,3
	M	1	149,78	21,9		SDR	8,4

	M	2	20,84	10,5		SDR	
44	F	0	17,28	3,5	N	Intolerancia alimentar	27,6
	F	1	26,51	3,5		Intolerancia alimentar	20
	F	2	20,12	2,4		Intolerancia alimentar	
45	F	0	0,27	0,1	N	SDR	28,8
	F	1	10,1	4,1		SDR	20,8
	F	2	6,67	2,8		SDR	
46	M	0	0,25	0,1	N	SDR	6,3
	M	1	15,17	1,9		SDR	7,4
	M	2	5,35	0,8		SDR	
47	M	0	0,41	0,2	N	SDR	5,4
	M	1	51,83	30,2		SDR	8,6
	M	2	60,81	23,9		SDR	
48	F	0	8,92	6,8	N	Risco Infeccioso	15,9
	F	1	12,16	21,9		Risco Infeccioso	16,5
	F	2	6,84	198		Risco Infeccioso	
49	M	0	0,31	0,3	N	SDR	13,2
	M	1	11,2	13,4		SDR	15,4
	M	2	6,44	8,1		SDR	
50	F	0	17,67	1,5	N	Suspeita Sépsis	8,7
	F	1	22,64	1		Suspeita Sépsis	
	F	2	6,62	0,6		Suspeita Sépsis	
51	F	0	1,77	0	N	Suspeita Sépsis	18,2

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**

	F	1	18,31	1,3		Suspeita Sépsis	16,7
	F	2	14,39	0,6		Suspeita Sépsis	
52	M	0	5,72	36	N	SAM	15,9
	M	1	11,93	51,8		SAM	20,1
	M	2	6,66	26,5		SAM	
53	F	0	13,66	28,3	N	Risco Infeccioso	18,3
	F	1	11,91	31,8		Risco Infeccioso	17
	F	2	8,99	26,2		Risco Infeccioso	
54	F	0	0,23	0	N	SDR	23,1
	F	1	12,14	4,7		SDR	15,8
	F	2	7,62	3,6		SDR	
55	F	0	0,2	0,3	N	Risco Infeccioso	25,3
	F	1	25,07	2,6		Risco Infeccioso	29,5
	F	1	10,45	1,7		Risco Infeccioso	
56	M	0	51,45	1,8	N	Risco Infeccioso	10,8
	M	1	109,31	7,5		Risco Infeccioso	10,1
	M	2	91	15		Risco Infeccioso	
57	F	0	5,91	17,6	N	Suspeita Sépsis	9,1
	F	1	8,12	51,9		Suspeita Sépsis	8,7
	F	2	6,3	49,3		Suspeita Sépsis	
58	M	0	5,74	1	N	SDR	10

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**



	M	1	7,78	0,8		SDR	8,1
	M	2	2,38	0,5		SDR	
59	F	0	0,27	0,2	N	SDR	25,2
	F	1	19,36	1,4		SDR	27,9
	F	2	8,15	0,6		SDR	
60	F	0	0,18	0,1	N	SDR	4,7
	F	1	22,45	14,4		SDR	7,2
	F	2	29,24	55,8		SDR	
61	M	0	0,12	0,2	N	SDR	10,6
	M	1	5,95	0,9		SDR	15,1
	M	2	4,86	0,4		SDR	
62	M	0	0,09	0,1	N	SDR	10,7
	M	1	19,84	3		SDR	13
	M	2	20,91	5		SDR	
63	M	0	0,16	0,1	N	SDR	11,6
	M	1	31,42	4,5		SDR	13,1
	M	2	12,18	6,4		SDR	
64	M	0	31,21	3,3	N	Acidose Metabólica	14,6
	M	1	56,56	15,4		Acidose Metabólica	
	M	2	17,52	14,1		Acidose Metabólica	
65	F	0	9,16	0,6	N	SDR	17
	F	1	45,94	2,1		SDR	
	F	2	21,2	0,9		SDR	
66	M	0	6,8	24,9	N	Suspeita Sépsis	17
	M	1	8,12	30,7		Suspeita	19,8

						Sépsis	
	M	2	1,42	14,1		Suspeita Sépsis	
67	F	0	2,08	0,3	N	SDR	21,2
	F	1	21,02	4,1		SDR	
	F	2	5,16	7,4		SDR	
68	M	0	7,28	6	N	SDR	17
	M	1	17,86	14		SDR	16,7
	M	2	17,34	14,3		SDR	
69	M	0	8,84	6,7	N	SDR	6,1
	M	1	33,42	15,8		SDR	
	M	2	14,54	6,3		SDR	
70	M	0	92,99	60,2	N	Suspeita Sépsis	28,7
	M	1	126,73	80,9		Suspeita Sépsis	
	M	2	32,95	29,2		Suspeita Sépsis	
71	M	0	0,84	0,5	P	SDR	4
	M	1	218,46	32,8		SDR	
	M	2	188,4	99,9		SDR	
72	M	0	9,82	1,4	N	SDR	2
	M	1	174,71	39,9		SDR	
	M	2	123,51	114,7		SDR	
73	M	0	0,38	0,1	N	SDR	4,4
	M	1	14,5	10,2		SDR	
	M	2	15,82	11,3		SDR	
74	M	0	0,28	0,2	N	Suspeita Sépsis	12,8
	M	1	31,97	7,9		Suspeita	15,7

**PCT e PCR no apoio ao diagnóstico  
de sépsis no recém-nascido.**

						Sépsis	
	M	2	20,33	11,8		Suspeita Sépsis	
75	M	0	0,26	1	N	SDR	15,4
	M	1	8,13	1,3		SDR	6,8
	M	2	9,38	0,6		SDR	
76	M	0	61,72	24,4	N	Suspeita Sépsis	8,3
	M	1	125,48	37		Suspeita Sépsis	15,1
	M	2	32,64	12,7		Suspeita Sépsis	
77	F	0	4,11	0,7	N	SDR	20,5
	F	1	11,79	2,4		SDR	15,7
	F	2	5,76	2,2		SDR	
78	M	0	4,12	2,4	N	SDR	5,6
	M	1	185,63	87,4		SDR	
	M	2	296,47	143,4		SDR	
79	M	0	0,11	0,1	N	SDR	22,9
	M	1	6,94	1,3		SDR	
	M	2	0,88	2		SDR	
80	F	0	0,15	0,3	N	Risco Infecioso	20,8
	F	1	7,6	23,3		Risco Infecioso	
	F	2	1,14	10,6		Risco Infecioso	
81	M	0	0,2	0,2	N	SDR	11,9
	M	1	5,81	1,3		SDR	
	M	2	4,55	0,5		SDR	
82	F	0	0,2	0	N	SDR	11,9

	F	1	4,68	1		SDR	
	F	2	7,99	1,6		SDR	
83	M	0	0,2	0,8	N	SDR	19,7
	M	1	8,37	1,4		SDR	
	M	2	6,87	1,6		SDR	
84	M	0	0,2	0,2	N	SDR	4,6
	M	1	4,26	1,9		SDR	
	M	2	9,4	22,8		SDR	